

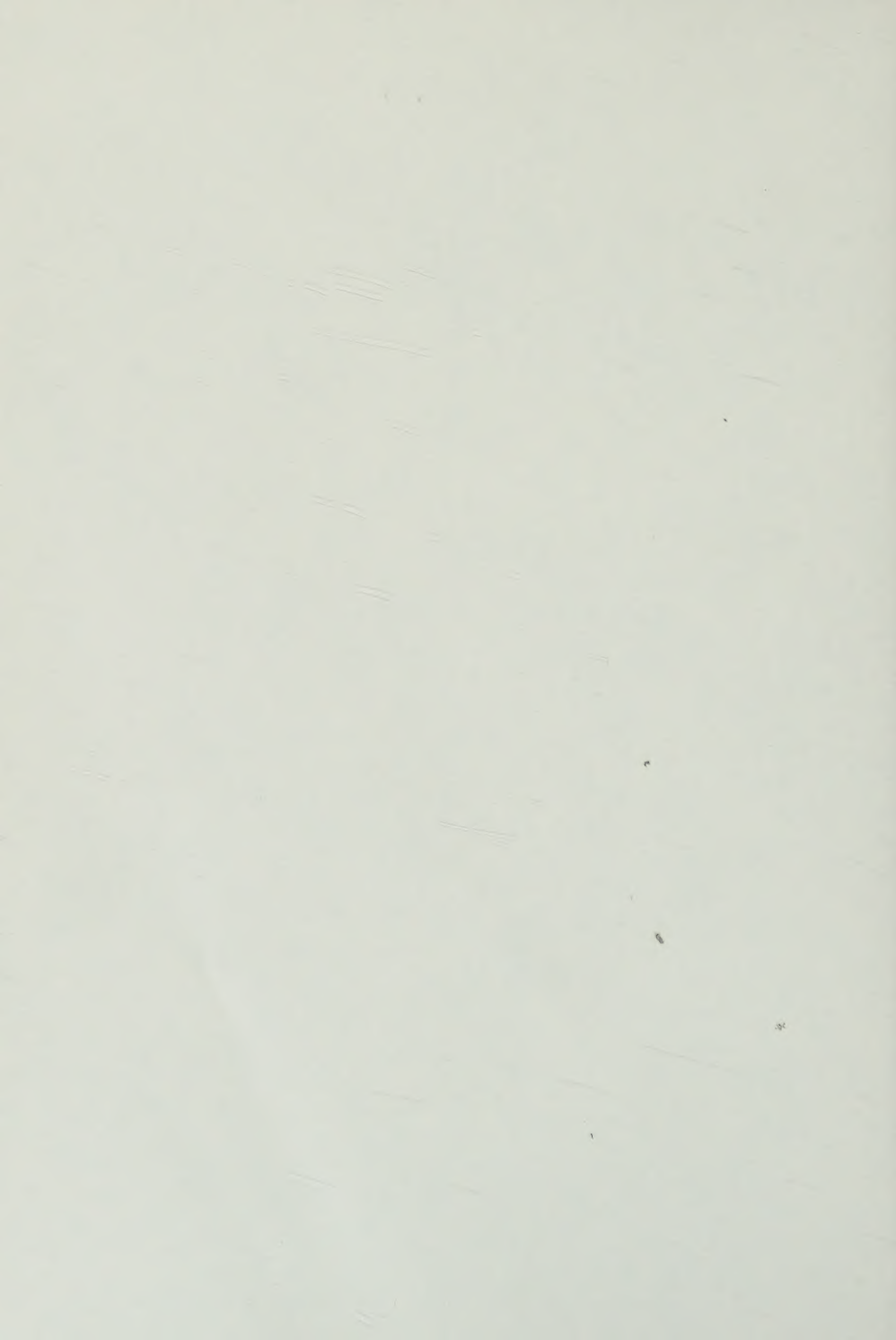
**DIE BEZIEHUNG VON OSTEOPENIE
IN DER BECKENKAMMBIOPSIE
ZU MARKATROPHIE,
MIKROZIRKULATION
UND OSTEOPOROSE**

Martin Schmidmeier



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547928_0004



Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der
Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) und aus
der Abteilung Hämatomorphologie am Institut für
Hämatologie der Ges. f. Strahlen- und Umweltforschung
mbH, München (Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

DIE BEZIEHUNG VON OSTEOPENIE IN DER BECKENKAMM-
BIOPSIE ZU MARKATROPHIE, MIKROZIRKULATION UND
OSTEOPOROSE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Schmidmeier
aus Regensburg
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn
Prof. Dr. W. Wilmanns

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juli 1986

<u>A. Einleitung</u>	1
<u>B. Literaturübersicht</u>	2
<u>1. Das klinische Krankheitsbild der Osteoporose</u>	2
1.1. Definition	2
1.2. Pathogenese und Pathophysiologie	2
1.3. Vorkommen und klinische Einteilung	5
1.4. Klinische Symptomatik	6
1.5. Diagnostik	7
1.5.1. Röntgendiagnostik	7
1.5.2. Histologische Untersuchung	9
1.5.3. Laborbefunde	9
<u>2. Die histologischen Veränderungen bei Osteoporose</u>	10
2.1. Die Osteopenie	10
2.1.1. Altersveränderungen des Knochens	10
2.1.2. Osteopenie als pathologische Steigerung der Alterungsvorgänge	11
2.2. Die Atrophie des Knochenmarks	12
2.2.1. Altersveränderungen des Knochenmarks	12
2.2.2. Knochenmarksatrophie als pathologische Steigerung der Alterungsvorgänge	13
2.3. Wechselwirkungen zwischen Knochenmark und Knochen	13
2.3.1. Entwicklungsgeschichtliche Zusammenhänge	13
2.3.2. Wechselwirkungen von Knochenmark und Knochen bei atrophischen Zustandsbildern	14
2.4. Kreislaufprobleme und Gefäßveränderungen	15
2.4.1. Der Blutkreislauf im spongiösen Knochen	15
2.4.2. Störungen der Mikrozirkulation	16

	Seite
2.4.3. Gefäßveränderungen bei Osteoporose und Markatrophie	18
2.5. Störungen der Mikrozirkulation als Bindeglied von Osteoporose und Markatrophie	18
<u>3. Zusammenfassung</u>	20
<u>C. Patientengut und Methodik</u>	21
1. <u>Patientengut</u>	21
2. <u>Materialgewinnung und histologische Aufarbeitung</u>	21
3. <u>Morphometrie</u>	22
4. <u>Semiquantitative Auswertung</u>	23
5. <u>Klinische und biochemische Auswertung</u>	25
6. <u>Datenverarbeitung</u>	28
7. <u>Normalwerte</u>	28
8. <u>Zusammenfassende Übersicht</u>	30
<u>D. Ergebnisse</u>	31
1. <u>Gesamtkollektiv</u>	31
1.1. Klinische Befunde	32
1.2. Histologische Befunde	41
1.3. Morphometrie	50
1.4. Zusammenfassende Übersicht	51

<u>2.</u>	<u>Die Abhängigkeit klinischer und histologischer Merkmale vom Schweregrad der Osteopenie</u>	52
2.1.	Klinische Befunde	52
2.2.	Histologische Befunde	59
2.3.	Morphometrie	65
2.4.	Statistische Signifikanzprüfung	66
2.5.	Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von Osteopenie mit klinischen und histologischen Merkmalen	68
<u>3.</u>	<u>Die Abhängigkeit klinischer und histologischer Merkmale vom radiologischen Schweregrad der Osteoporose</u>	70
3.1.	Klinische Befunde	70
3.2.	Histologische Befunde	73
3.3.	Morphometrie	79
3.4.	Statistische Signifikanzprüfung	80
3.5.	Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von radiologischer Osteoporose bei Osteopenie mit klinischen und histologischen Merkmalen	82
<u>4.</u>	<u>Die Bedeutung der Markatrophy bei Osteopenie</u>	83
4.1.	Klinische Befunde	83
4.2.	Histologische Befunde	90
4.3.	Morphometrie	97
4.4.	Statistische Signifikanzprüfung	98
4.5.	Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von Markatrophy bei Osteopenie mit klinischen und histologischen Merkmalen	100

5.	<u>Die Bedeutung der Blut-Zytopenie bei Osteopenie</u>	102
5.1.	Klinische Befunde	102
5.2.	Histologische Befunde	106
5.3.	Morphometrie	112
5.4.	Statistische Signifikanzprüfung	113
5.5.	Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von Blut-Zytopenie bei Osteopenie mit klinischen und histologischen Merkmalen	115
6.	<u>Die quantitativen Veränderungen der Blutgefäße und Knochenstrukturen bei deutlicher Osteopenie in der Beckenkammbiopsie</u>	117
6.1.	Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochenzellen zum Geschlecht und Grad der radiologischen Osteoporose	117
6.2.	Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochenzellen zum Grad der Osteopenie	119
6.3.	Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochenzellen zum Grad der Markatrophie	119
6.4.	Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochenzellen zu der Blut-Zytopenie	121
6.5.	Zusammenfassung der quantitativen Beziehungen der Anzahl der Knochenmarksgefäße pro 100 mm ² Mark und der Osteoblasten- und Osteoklasten-Indizes zu radiologischer Osteoporose, Geschlecht, Osteopenie, Markatrophie und peripherer Zytopenie	122
6.6.	Statistische Signifikanzprüfung	123

<u>7.</u>	<u>Der Krankheitsverlauf bei Osteopenie</u>	125
<u>8.</u>	<u>Korrelationen der Volumenanteile von Spongiosa und Zellmark mit klinischen und histologischen Merkmalen</u>	128
8.1.	Korrelation des Spongiosa-Volumenanteils mit klinischen und histologischen Merkmalen	128
8.1.1.	Korrelation Spongiosa-Volumen - Fettmark-Volumen	129
8.1.2.	Korrelation Spongiosa-Volumen - Osteoblasten-Index	130
8.2.	Korrelationen des Zellmark-Volumenanteils mit klinischen und histologischen Merkmalen	131
8.2.1.	Korrelation Zellmark-Volumen - Hämoglobin	131
8.2.2.	Korrelation Zellmark-Volumen - Fettmark-Volumen	132
8.2.3.	Korrelation Zellmark-Volumen - Sinus-Volumen	133
8.2.4.	Korrelation Zellmark-Volumen - Ödem-Volumen	134
8.3.	Abschließende Beurteilung der Korrelationsdiagramme	135
<u>9.</u>	<u>Die Homogenität des Gesamtkollektivs</u>	136
9.1.	Die Bedeutung der Osteoporose-Fälle ohne deutliche Markatrophie	136
9.2.	Osteoporose im jüngeren Lebensalter	145
9.3.	Zusammenfassung	150
<u>E. Diskussion</u>		151
<u>1.</u>	<u>Kritik der Untersuchungen</u>	151
<u>2.</u>	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	152

	Seite
2.1. Die diagnostische Bedeutung der Becken- kammbiopsie bei Patienten mit Osteopo- rose	152
2.2. Osteopenie - Identität innerhalb des Osteoporose-Syndroms	154
2.3. Osteopenie - Rückschlüsse auf die Patho- genese aus dem Biopsiebefund	157
<u>F. Zusammenfassung</u>	162
<u>G. Literaturverzeichnis</u>	164

A. Einleitung

Es gibt wenige Krankheitsbilder, die einer so gründlichen Untersuchung unterzogen wurden wie die Osteoporose. Dennoch blieben zahlreiche Fragen nach ätiologischen Zusammenhängen, vor allem auf der Ebene feinstruktureller Veränderungen, unbeantwortet.

Die vorliegende Arbeit gilt der Osteopenie als dem histologischen Erscheinungsbild der Osteoporose und ihren Wechselwirkungen mit zirkulatorischen, atrophierenden und entzündlichen Störungen im Knochenmark.

8. Literaturübersicht

1. Das klinische Krankheitsbild der Osteoporose

1.1. Definition

Der Osteoporosebegriff wurde begründet von Pommer, Albright und Frost (1, 2, 56, 110).

Osteoporose definiert man heute allgemein als eine pathologische Abnahme der Knochenmasse pro Volumeneinheit, verglichen mit einem alters- und geschlechtsspezifischen Normkollektiv (76, 80).

Dabei muß eine begriffliche Trennung vorgenommen werden zwischen der Osteopenie, dem Befund der Reduktion des Knochengewebes, einerseits, und dem klinischen Symptomenkomplex der Osteoporose andererseits (9, 80).

Die vorliegende Arbeit orientiert sich an dieser Begriffsetzung.

1.2. Pathogenese und Pathophysiologie

Es ist seit langem bekannt, daß das menschliche Skelett im Laufe des Lebens einem erheblichen Wandel an Struktur und Masse unterworfen ist.

Physiologischerweise nimmt die Skelettmasse bis zum 20. - 25. Lebensjahr zu, um dann nach dem 35. - 45. Lebensjahr kontinuierlich abzunehmen (111).

Die Stabilität des Skeletts hängt ab von dem Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau.

Bei Osteoporose ist dieses Gleichgewicht zugunsten der abbauenden bzw. zuungunsten der aufbauenden Kräfte verschoben - es kommt zu einer negativen Knochenbilanz (78, 96).

Nach Frost gibt es fünf Möglichkeiten der Entstehung dieser negativen Knochenbilanz, gekennzeichnet durch die

Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten (57).

Tab. 1: Knochenumbau

	Knochenneubildung	Knochenresorption
1.	stark erniedrigt	erniedrigt
2.	erniedrigt	normal
3.	erniedrigt	erhöht
4.	normal	erhöht
5.	erhöht	stark erhöht

Urist beschreibt die Osteoporose als einen pathologischen Zustand, der durch eine Beschleunigung, Vermehrung oder Verstärkung der physiologischen Atrophie charakterisiert ist (130).

Der dabei entstehende Verlust an Knochenmasse kann nicht durch Verstärkung einzelner, trajektoral angeordneter Spongiosabälkchen ausgeglichen werden, wie dies unter physiologischen Bedingungen der Fall wäre (51).

Die Bruchfestigkeit senilen Knochengewebes ist im Vergleich zur Norm erhöht (131), der Stabilitätsverlust beruht auf der verminderten Knochenmasse.

Die Verminderung der Knochenmasse manifestiert sich zunächst an dem spongiösen Knochen des Achsenskeletts (Wirbelsäule und Becken), wobei in erster Linie die quer verlaufenden, horizontalen Trabekel abgebaut werden, vermutlich, weil sie einer direkten oder vermehrten mecha-

nischen Belastung nicht ausgesetzt und biologisch zweitrangig sind (100).

Später kommt es auch zu einer Verschmälerung und spongiosierung der Kompakta (111).

Als Ursachen dieser Vorgänge werden diskutiert: Hormon- und Vitaminmangelzustände, unzureichende Zufuhr oder Resorption von Calcium-Ionen, Immobilität, anlagebedingte Schwäche des Skelettsystems und gesteigerte Funktion der Nebenschilddrüsen (25, 31).

Besondere Beachtung hat die Entwicklung einer Osteoporose bei Astronauten im Zustand der Schwerelosigkeit gefunden (52, 59).

Die Bedeutung des Calcium-Mangels ist noch unklar. Calcium wird dabei dem Knochen entzogen und für das Calcium-Gleichgewicht in den Körperflüssigkeiten bereitgestellt, wobei Parathormon als Mediator gilt (25, 128).

Nach Albright (1) ist Calcium-Mangel aber keine ausreichende Begründung für die Knochenatrophie bei Osteoporose.

Urist konnte durch Markierung des neugebildeten Knochens mit Oxytetracyclin zeigen, daß selbst bei fortgeschrittener Osteoporose keine Insuffizienz des Calcium-Stoffwechsels auftritt (130).

Dagegen konnte Nordin eine Verwandlung der negativen in eine positive Calcium-Bilanz bei Osteoporose-Kranken durch eine starke Erhöhung des Calcium-Gehaltes der Nahrung erreichen und damit die Calcium-Mangel-Hypothese wieder aufgreifen (105).

Auch Östrogene wirken auf den Knochen - wenn auch stark alters- und spezieabhängig (25, 119). Östrogene sollen die Parathormonwirkung auf die Osteoklasten hemmen und die Knochenneubildung anregen, obwohl eine spezifische Wirkung auf die Osteoblasten nicht bekannt ist. Bei

Ostrogenmangelzuständen kommt es - auch unter experimentellen Bedingungen - zum Wegfall der Osteoklastenhemmung und zur Osteoporose (135).

Bei Vitamin C-Mangel sind die Hydroxilierung des Prolins und somit die Kollagensynthese sowie der Aufbau der Mucopolysaccharide gestört, wodurch der Glucoseeinbau in Galactosamin nur unvollständig erfolgen kann. Dadurch könnte eine Osteoporose gefördert werden (25).

Weitere Osteoporose-fördernde Substanzen sind Heparin (es interferiert mit den Brückenbindungen der Kollagenmoleküle und wirkt als Kollagenase, ferner wirkt es als Co-Faktor bei der Knochenresorption), Thyroxin (es hemmt die Mucopolysaccharid-Synthese und stimuliert den Knochenumbau bei Überwiegender Osteoklasie) und Glukokortikoide (sie bremsen die Freisetzung lysosomaler Enzyme, die zur Kollagen- und Mucopolysaccharid-Synthese erforderlich sind, zeigen antagonistische Wirkung zum Vitamin D und hemmen die Osteoblastenaktivität und deren Entstehung aus mesenchymalen Vorstufen) (25, 80).

Zusammenfassend muß man feststellen, daß zwar eine Reihe pathophysiologischer Mechanismen zur Erklärung knochenatrophischer Entwicklungen bekannt sind, daß sie aber zum Verständnis der "idiopathischen" Osteoporose nicht ausreichen.

1.3. Vorkommen und klinische Einteilung

Osteoporose vor dem 50. Lebensjahr wird als Rarität angesehen; erst danach findet man sie zunehmend häufiger, wobei Frauen öfter betroffen sind als Männer (78, 92). Nach Krokowski beträgt der Knochenschwund bei Frauen jenseits des 45. Lebensjahres unter physiologischen Bedingungen ca. 10 % der ursprünglichen Skelettmasse

pro Dekade (69).

Nach Jowsey und Gordon leiden 26 % aller über 60-Jährigen an osteoporotischen Wirbeldeformationen (65).

Insgesamt erkranken 12 % der Gesamtbevölkerung im Laufe ihres Lebens an Osteoporose (40).

Unklar ist noch, ob vor allem jene betroffen sind, die zum Zeitpunkt der Knochenreife weniger Knochenmasse besitzen als der Durchschnitt, oder ob Osteoporose sich unabhängig von der vorgegebenen Knochenmasse auswirkt (49, 83, 101, 125).

Kuhlencordt und Kruse unterscheiden eine generalisierte Form der Osteoporose von einer lokal auftretenden, wobei ersterer die weitaus größere Bedeutung zukommt (76, 80).

Die von Kuhlencordt getroffene Einteilung in juvenile, postmenopausische, postklimakterische, präsenile und senile Osteoporosen hat keine ätiologische Aussagekraft, sie beschreibt lediglich den Zeitpunkt der Erkrankung (80).

Die primäre Form der Osteoporose umfaßt 80 % der Fälle. Den sekundären Formen (20 % der Fälle) liegt stets ein anderes Leiden zugrunde: Morbus Cushing, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus, Malabsorptionssyndrome nach Dünndarm- und Magenteilresektion, endogene Stoffwechselstörungen wie Pankreasinsuffizienz oder Hepatopathien, Niereninsuffizienz und Langzeittherapie mit Kortikosteroiden oder Heparin führen zu einer negativen Knochenbilanz (82).

1.4. Klinische Symptomatik

Im Vordergrund stehen diffuse, gürtelförmige, vor allem in der Lendengegend lokalisierte Rückenschmerzen ohne radikuläre Symptomatik, welche in die Beine ausstrahlen

können, morgens besonders heftig sind, sich bei Bewegung oder Erschütterung verschlimmern und im Laufe der Nacht als dumpfer Tiefenschmerz bestehen bleiben können (22, 89, 100).

Diese Schmerzen werden auf die Folgen der negativen Knochenbilanz, auf pathologischen Knochenabbau mit Frakturen, Reizzustände des Periosts und Überlastungserscheinungen des Muskel-Band-Apparates mit Myogelosenbildung zurückgeführt (89).

Weitere Symptome sind zunehmende Rundrückenbildung durch keilförmige Wirbelverformung und Verkürzung des Rumpfes durch symmetrischen Zusammenbruch von Wirbelkörpern (12, 80, 109).

Eine wichtige Rolle spielen pathologische Frakturen oder Spontanfrakturen, die häufig nach Bagatelltraumen an der Wirbelsäule (vor allem am 9. und 12. Brustwirbel sowie am 1. und 4. Lendenwirbel) und in der Peripherie (überwiegend als Radiusfraktur und Schenkelhalsfraktur) auftreten (12, 80).

Daß die geschilderten Symptome mit dem Ausprägungsgrad histologischer Veränderungen korrelieren, ist wahrscheinlich, aber nicht sicher belegt.

1.5. Diagnostik

1.5.1. Röntgendiagnostik

Ersten Hinweis auf eine Osteoporose geben - neben der geschilderten Schmerzsymptomatik - meist konventionelle Röntgenaufnahmen des Skeletts (4, 62, 70).

Vor allem die Wirbelsäule als spongiöser Knochen des Achsenskeletts zeigt ausgeprägte Veränderungen: erhöhte Strahlentransparenz im Spongiosabereich unter Betonung

der vertikalen Spongiosabälkchen (die statisch wenig bedeutungsvollen horizontalen Bälkchen fehlen weitgehend), Rarefizierung der Kompakta, Fischwirbelbildung unter dem Druck der Disci intervertebrales, Deckplatteneinbrüche und Kompressionsfrakturen (46, 80).

Diese Veränderungen sind jedoch nicht streng krankheitsspezifisch.

Durch konventionelle Röntgendiagnostik wird erst ein Substanzverlust von mehr als 30 % wahrgenommen (3). Auf diese Weise ist eine Frühdiagnostik der Osteoporose nicht möglich.

Auch die Aussagekraft von Röntgenkontrolluntersuchungen zur Überprüfung des Behandlungserfolges bei Osteoporose ist zweifelhaft (5).

Zu diesem Zweck wurden seit Cameron und Soerensen empfindlichere Dichtemessungen entwickelt (34), Doyle zeigte, daß die Densitometrie nur an Extremitäten exakt ist, und daß die Ergebnisse nicht zuverlässig auf die Verhältnisse der Wirbelsäule schließen lassen (49).

Dennert und Münzenberg halten den röntgenologischen Vergleich zwischen koxalem Femurende und dem Achsenskelett für ein brauchbares Unterscheidungsmittel von physiologischer Altersatrophie und pathologischer Osteoporose, allerdings um den Preis der doppelten Strahlenbelastung (46).

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung radiologisch ähnlich imponierender Krankheitsbilder wie Osteomalazie, Plasmozytom, Skelettmetastasen, Sudeckscher Dystrophie und hämatologischer Systemerkrankungen kommen auch Tomographie, Knochenszintigraphie und Computertomographie in Frage (6).

1.5.2. Histologische Untersuchung

Eine aus dem Beckenkamm entnommene Knochenmarksbiopsie bietet bei geeigneter Entnahme, Verarbeitung und Fixierung (6, 7, 24) ein zuverlässiges Abbild des ursprünglichen Zustandes. Sie gewährt einen direkten Einblick in die Feinstruktur des Knochens und sie ermöglicht Aussagen über die Dynamik des Knochenstoffwechsels, über Knochenbilanz und Knochenumbauvorgänge sowie über die Interaktionen von Knochengewebe und parenchymatösem Markorgan (106, 107).

1.5.3. Laborbefunde

Die Serumwerte von Calcium, Phosphat und alkalischer Phosphatase bewegen sich im Normalbereich (10, 25).

2. Die histologischen Veränderungen bei Osteoporose

2.1. Die Osteopenie

2.1.1. Altersveränderungen des Knochens

Eine sichere Beurteilung generalisierter Osteopathien setzt die Kenntnis der altersbedingten Skelettveränderungen voraus (41).

Biochemische (66, 102) und morphologische (67) Untersuchungen zeigen eine vergrößerte Feinstruktur, Dichtezunahme und Sklerosierung sowie einen deutlichen Elastizitätsverlust des alternden Knochens.

Diese Eigenschaften beruhen auf einer verminderten Bildung der organischen Grundsubstanz des Knochens, welche vermehrt Keratosulfat anstelle von Chondroitinsulfat und deutlich weniger saure Mucopolysaccharide, Hexosamin und Wasser enthält (91).

Dieser Abnahme organischer Bestandteile steht eine starke Zunahme anorganischer Substanz von 22 % auf 68 % gegenüber (121).

Der relative Calciumgehalt und Stoffumsatz des Knochens sowie seine biochemischen Aufgaben bei der Homöostase von Calcium und Phosphationen bleiben dagegen weitgehend unbeeinträchtigt (82, 100, 130).

Bei dem feingeweblichen Strukturwandel des Knochens sind vier Prozesse von Bedeutung:

1. Die Matrixsynthese durch aktive Osteoblasten
2. Die primäre Mineralisation des neugebildeten Osteoids noch während der Anwesenheit aktiver Osteoblasten
3. Die sekundäre Mineralisation
4. Die Knochenresorption durch mehrkernige Osteoklasten (41).

Nach neueren Untersuchungen beruht das Mißverhältnis von knochenaufbauenden zu knochenabbauenden Kräften bei der Atrophie des senilen Knochens hauptsächlich auf einer leicht verminderten osteoblastischen Aktivität bei weitgehend gleichbleibender Osteoklasie (42, 45, 57, 82, 95, 117, 118, 130).

Die aktuelle Resorption ist also nicht gesteigert (21). Störungen der Mineralisation des Knochens spielen offenbar nur eine untergeordnete Rolle (21, 22, 84).

2.1.2. Osteopenie als pathologische Steigerung der Alterungsvorgänge

Die Osteoporose wird als krankhafte Steigerung des physiologischen senilen Knochenschwundes aufgefaßt (22, 42, 118); die mikroskopischen Befunde von an Osteoporose erkrankten und von knochengesunden alten Menschen unterscheiden sich vor allem quantitativ.

Der Osteoporose-Kranke erscheint in bezug auf seinen Knochenstatus vorgealtert.

Man findet am osteoporotischen Knochen die nämlichen Veränderungen wie am Altersknochen: eine mittel- bis hochgradige Rarefizierung der Spongiosa-Bälkchen und eine Aktivitätsminderung der knochenumbauenden Zellen, vor allem der Osteoblasten (42).

Bei der Osteoporose kommt die Unfähigkeit hinzu, den Stabilitätsverlust des geschwundenen Bälkchengerüsts durch Verstärkung einzelner Bälkchen wieder auszugleichen ("rarefizierende Hyperostose") - im Gegensatz zum Knochengesunden, der im Alter größere Trabekeldurchmesser bei leicht verringerter Volumendichte der Spongiosa aufweist (107, 116).

Die prozentuale Ausdehnung der von Osteoid bedeckten

Trabekeloberfläche verdoppelt sich vom zweiten bis zum neunten Lebensjahrzehnt, die von Osteoblasten bedeckte, aktive Osteoidsaumboberfläche hingegen nimmt im gleichen Zeitraum um die Hälfte ab (41, 134).

Aus diesem Grunde ist der Osteoidsaum als alleiniges Kriterium für den Knochenanbau nicht geeignet (94, 95). Aussagekräftiger ist die Korrelation zwischen Osteoidvolumen und Oberflächendichte der Osteoblasten (94, 95).

Zusammenfassend gilt die Feststellung, daß zwischen physiologischen Alterungsvorgängen des Knochens und Osteoporose keine sicheren qualitativen morphologischen Unterscheidungsmerkmale bestehen (5, 30).

Anscheinend handelt es sich um wesensmäßig identische Vorgänge, nur verschieden ausgeprägt, in Abhängigkeit von Rasse, Geschlecht und Skelettabschnitt (30).

2.2. Die Atrophie des Knochenmarks

2.2.1. Altersveränderungen des Knochenmarks

Auch das Knochenmark, vereinfacht als ein weitmaschiges Netz von Stromazellen vorstellbar, in dessen Maschen die eigentlichen Parenchymzellen der Blutbildung und ein ausgedehntes Gefäßsystem liegen, ist spezifischen Alterungsvorgängen unterworfen (22).

Diese Alterungsveränderungen zeigen sich hauptsächlich in einer meist diffusen Fettmarkvermehrung bei gleichzeitiger Verringerung des blutbildenden Markanteils (22, . Über eine anteilsmäßige Verschiebung einzelner myeloischer Zellreihen im Alter wurde bislang nichts bekannt (21). Es verändert sich also nur die Menge, nicht aber die Zusammensetzung des Zellmarks (22, 42).

Auf die Veränderungen des Gefäßsystems wird gesondert

eingegangen.

2.2.2. Knochenmarksatrophie als pathologische Steigerung der Alterungsvorgänge

Stellt man die pathologische Knochenmarksatrophie mit insuffizienter Organleistung den oben genannten physiologischen Alterungsvorgängen gegenüber, so finden sich - seien es angeborene oder erworbene, akute oder chronische Formen - analoge Veränderungen, nur in ihrem Ausprägungsgrad gesteigert: eine deutliche Reduktion des Markparenchyms bis hin zur Panmyelophthase mit reaktiver Fettmarkvermehrung und eine verminderte Markdurchblutung aufgrund von Gefäßdegenerationen (26, 27, 126).

Bei primärer Markatrophie findet sich zusätzlich ein interstitielles Ödem mit plasm-, masto- und lymphozytärer Entzündungsreaktion (26, 42).

2.3. Wechselwirkungen zwischen Knochenmark und Knochen

2.3.1. Entwicklungsgeschichtliche Zusammenhänge

Die anatomische Zuordnung von Knochenmark und Knochen legt die Vermutung nahe, daß zwischen beiden Geweben Wechselwirkungen bestehen.

Das weiche, leicht verletzliche Knochenmark findet im festen Knochengewebe Schutz und Raum (30).

Schon früh lassen sich in sogenannten angio-vaskulären Lakunen Faserstrukturen, Kapillaren und Osteoblasten nebeneinander erkennen (81), das Auftreten der Ossifikationszentren und der Beginn der blutbildenden Tätigkeit erfolgen beinahe gleichzeitig (30).

Die entwicklungsgeschichtlichen Vorläuferzellen oder

Stammzellen sowohl der Hämato- als auch der Osteogenese differenzieren sich in einem gemeinsamen Milieu (30, 37).

Nach Owen (108) besteht eine genetische Trennung von Osteoblasten und Osteoklasten mit Bindung der Osteoklasie an die Myelopoese. Gegen diese Auffassung gibt es jedoch Einwände, die vor allem auf histobiologischen Untersuchungen beruhen (30).

2.3.2. Wechselwirkungen von Knochenmark und Knochen bei atrophischen Zustandsbildern

Knochenschwund und Markatrophie nehmen mit dem Alter zu. Unabhängig davon wurde bei Osteoporose eine überzufällige Häufung von Markatrophie in Abhängigkeit vom Schweregrad des Knochenschwundes gefunden (21).

Osteoporotische Männer weisen häufiger ein atrophisches Mark auf als Frauen (42).

Umgekehrt gehen Fälle mit Markatrophie oft mit einer ausgeprägten Rarefizierung der Spongiosabälkchen einher.

Osteoporose scheint - mehr noch als vom Lebensalter - vom Ausprägungsgrad der Markatrophie abzuhängen (42).

Dabei finden sich Beziehungen zwischen Osteoporose und Schwund der Knochenmarksinus, sowie zwischen Markatrophie und entzündlichen Veränderungen (42).

Gleichzeitige Atrophie verschiedenartiger Gewebe, die zwar den Raum, nicht aber die Funktion miteinander teilen, läßt - vorausgesetzt es fehlen äußere Schäden - in erster Linie an eine Ernährungsstörung denken (21).

Diese Befunde machen deutlich, daß zum Verständnis atrophischer Störungen im markhaltigen, trabekulären Knochen die Mikrozirkulation in Betracht gezogen werden muß.

2.4. Kreislaufprobleme und Gefäßveränderungen

2.4.1. Der Blutkreislauf im spongiösen Knochen

Die Durchblutungsgröße des Knochenmarks übertrifft die durchschnittliche Körperdurchblutung um ein Mehrfaches (38).

Der normale Blutkreislauf im menschlichen Knochenmark führt über die Periostarterien, Arteriae perforantes, Markarterien und Arteriolen zu den arteriellen Kapillaren und im venösen Schenkel wieder zurück über Marksinus und Bälkchensinus zu den Periostvenen (44).

Doan wies diesen Kreislauf mit Hilfe einer Injektionstechnik nach (47, 48).

Branemarks Untersuchungen am vitalen Knochenmark des Kaninchens deckten zusätzlich ein Netz von Kapillaren und Venen auf, welches sich im Nebenschluß zum oben dargestellten Hauptkreislauf befindet (13).

Besondere Bedeutung kommt dem von Minot (98) erstmals beschriebenen Marksinussystem zu, welches ein sechs- bis siebenmal größeres Fassungsvermögen besitzt als das arterielle System (120).

Die Knochenmarksinus weisen schon unter normalen, physiologischen Bedingungen zahlreiche Varianten auf: die morphologische Palette reicht von feinsten, schwammartigen Vernetzungen bis hin zu großen, sackförmigen Hohlräumen, vom dünnen, lückenhaften, leicht permeablen Endothel bis hin zur Endothelverquellung und Wandsklerose (15).

Dieses Spektrum an Varianten erschwert die Beurteilung der pathophysiologischen Rolle des Sinussystems.

Einerseits finden sich degenerierte, atrophische Sinus bei intakter Myelopoese, andererseits intakte Sinus bei Knochenmarksinsuffizienz (14).

Die Sinus bilden den labilsten Teil der Mikrozirkulation

- leicht zerstörbar, rasch regenerationsfähig (14).

Eine essentielle Rolle spielen sie - zusammen mit arteriovenösen Shuntgefäßen - bei der Regulation der Durchblutungsgröße (38).

So bewirkt eine Weitstellung der Sinus einen verlangsamten Blutfluß, eine Engstellung eine Beschleunigung der Durchblutung (38).

Zellproliferation kann mit einer zahlenmäßigen Verminderung der Sinus einhergehen und zur vermehrten Arterialisierung führen (38).

Neben ihrer Funktion als terminale Strombahn erfüllen die Knochenmarksgefäße auch Aufgaben bei Zelleinschleusung und -abbau (23, 45); die Endothelzellen der Sinus besitzen, wie bereits erwähnt, spezifische Differenzierungsleistungen zu Osteoblasten und vielleicht auch Osteoklasten (113).

2.4.2. Störungen der Mikrozirkulation

Ein verminderter Zustrom arteriellen Blutes in das Knochenmark, zum Beispiel aufgrund arteriosklerotischer Gefäßveränderungen bzw. ein verminderter venöser Abstrom führen zur Stase in den Sinusoiden (32, 33, 44, 45). Wegen der durchlässigen Sinuswand kommt es leicht zur Ödembildung und zur Auflösung des Endothelzusammenhanges (32, 33, 44, 45).

Die Unterbindung der Blutversorgung führt zu einem gemeinsamen Untergang von Knochen- und Markgewebe (114). Unterschiedliche Gewebskonzentrationen an Sauerstoff beeinflussen die Bildung und den Abbau des Knochens (8, 103, 122).

Linke und Makei beobachteten das gleichzeitige Auftreten

von Osteoporose und Markatrophie in den abhängigen Partien bei arteriellen Verschlüssen (85, 86).

Nachgewiesen ist ferner der Zusammenhang zwischen venöser Kapillarisierung des Marks und der Blutversorgung der Lamina spongiosa durch oberflächliche endostale Bälkchensinus (19,20).

Schon Röhlich hat die Abhängigkeit der Osteoblasten-Aktivierung vom Maß der Durchblutung gezeigt (113).

Osteoklasten entwickeln unter hypoxischen Bedingungen ihre optimale Aktivität (43). Diese gesteigerte Aktivität der Osteoklasten konnte auch durch experimentelle Blutstase hervorgerufen werden (64), sie stellt jedoch keine ausreichende Erklärung für die Entstehung der Osteoporose dar (42, 116, 118).

Bei extremen Sauerstoffmangelzuständen stellen Osteoblasten und Osteoklasten ihre matrixumbauende Funktion ein (127), bei vermehrter Sauerstoffzufuhr kommt es zu einer überschießenden Matrixbildung (124).

Die Sinusendothelien stellen das Bindeglied zur Osteogenese dar, da sie sich zu Osteoblasten, Osteozyten und vielleicht Osteoklasten umformen können (127); der Aufbau der Knochenlamellen hingegen erfolgt in unmittelbarer Nachbarschaft zu Kapillarsprossen (8).

Diese Befunde lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Eine normale Entwicklung des Gefäßsystems und bestimmte Durchblutungsgrößen sind ausschlaggebend für die primäre und reparatorische Neubildung von Mark und Knochen
2. Experimentelle Störungen dieser Verhältnisse wie Minderperfusion oder mangelnde Sauerstoffsättigung des Blutes schädigen Mark und Knochen gleichermaßen

3. Es gibt klinische Hinweise, daß Gefäßschäden und Störungen der Mikrozirkulation an lokalen und generalisierten Veränderungen von Mark und Knochen mitwirken (21).

2.4.3. Gefäßveränderungen bei Osteoporose und Markatrophie

Bei Osteoporose und Markatrophie sind entzündlich-degenerative Gefäßschäden beschrieben worden, die sich oft nur schwer von arteriosklerotischen Phänomenen abgrenzen lassen (22).

Dabei wurden gefunden: numerische Abnahme und Vergrößerung der Muskelzellen in der Arterien- und Arteriolenwand, interstitielle und adventitielle Fibrosklerose, Gefäßwandverquellungen, hyaline Einlagerungen, Wandnekrosen, ferner kleinere arterielle Thrombosen sowie Endothelverquellungen und Wandektasie der Sinus (22, 44). Alle Gefäße waren gegenüber der Norm zahlenmäßig vermindert, am auffälligsten die Marksinus (22, 44).

2.5. Störungen der Mikrozirkulation als Bindeglied von Osteoporose und Markatrophie

Von zahlreichen Autoren wurden osteopenische und markatrophische Zustandsbilder auf eine Blutzirkulationsstörung im Knochenmark zurückgeführt (32, 33, 43, 45, 55, 71, 72, 73, 90, 97, 109).

Wegweisend waren neben den oben erwähnten Experimenten unter Ischämie, venöser Stauung und arterieller Fistelung die Beobachtung von Osteolysen nach akutem Aufheben der Durchblutung durch Embolie oder Gefäßruptur (55),

die Korrelation der Osteoporose in 40 % der Fälle mit der enossalen Arteriosklerose (11), das Auftreten einer Begleitosteoporose bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit entzündlichen Gefäßveränderungen und Ödem-bildung (18), die hohe Osteoporose-Inzidenz von Diabetikern in Abhängigkeit von ihren arterio- und arteriolo-sklerotischen Veränderungen (58).

Das häufige gemeinsame Auftreten von Osteoporose, Mark-atrophie und Gefäßalterationen, die enge topographisch-funktionelle Verknüpfung von Zellpopulationen, Gefäß-strukturen und Knochenlamellen haben Spekulationen ange-regt (32, 33, 45), die eine primär vaskuläre Osteoporose in die Nähe des von Markoff bereits 1941 geprägten Be-griffes der "Myelogenen Osteopathie" rücken (87).

Osteoporose und Markatrophie wären dann nicht als primäre Erkrankungen der knochenumbauenden bzw. hämatopoetischen Zellen zu betrachten, sondern vielmehr Folgen altersbe-dingter, pathologischer Gefäßveränderungen mit verminder-ter Durchblutung pro Zeit- und Volumeneinheit nach einge-schränkter Zufuhr oder verzögertem Abfluß, auf der Basis degenerativer, entzündlicher oder immunologischer Mesen-chymreaktionen (72).

3. Zusammenfassung

Unter Osteoporose versteht man eine bevorzugt im höheren Lebensalter und häufiger beim weiblichen Geschlecht auftretende pathologische Abnahme der Knochenmasse als Ausdruck eines Ungleichgewichtes zwischen Knochenaufbau und -abbau.

Klinische Symptome der Osteoporose sind diffuse Rückenschmerzen und in schweren Fällen Spontanfrakturen.

Diagnostische Bedeutung kommt neben der Röntgendiagnostik auch der aus dem Beckenkamm entnommenen Knochenbiopsie zu, da diese einen direkten Einblick in die Feinstruktur des Knochens ermöglicht.

Das histologische Erscheinungsbild der Osteoporose, die Osteopenie, stellt sich als pathologische Steigerung der im Alter physiologischen Rarefizierung des Spongiosagerüsts dar.

Osteopenie geht Überzufällig häufig mit atrophischen und entzündlichen Veränderungen an Knochenmark und Gefäßsystem einher.

Zahlreiche frühere Arbeiten legen die Vermutung nahe, daß zwischen Störungen der Mikrozirkulation, Atrophie des Markparenchyms und Schwund der Knochenbälkchen Wechselbeziehungen bestehen.

Ätiologische Zusammenhänge blieben jedoch bislang weitgehend im unklaren.

C. Patientengut und Methodik

1. Patientengut

Aus 32 000 Beckenkammbiopsien wurden diejenigen ausgewählt, die folgende Bedingungen erfüllten:

1. Osteopenie (Spongiosa-Volumen unter 18 %) als histologische Hauptdiagnose
2. Ausschluß von Hämatoblastosen und anderen Neoplasien sowie von anderen Osteopathien als Osteoporose
3. Schnittfläche der mikroskopischen Präparate mindestens 40 mm² und technisch gute Präparation und Färbung
4. Verfügbarkeit klinischer Daten, mindestens enthaltend Blutstatus und radiologischen Skelettstatus.

Diesen Bedürfnissen genügten insgesamt 482 Biopsien von 273 weiblichen und 182 männlichen (insgesamt 455) Patienten, von denen 18 wiederholt biopsisch untersucht worden waren.

2. Materialgewinnung und histologische Aufarbeitung

Etwa die Hälfte der Fälle wurde in der Abteilung Klinische Knochenmarksdiagnostik biopsiert, die übrigen Biopsien wurden dieser Abteilung zur histologischen Präparation und Befundung von insgesamt 63 auswärtigen Kliniken überwiesen.

Die Biopsien wurden mit der Myelotomiemethode (7, 16) gewonnen. Alle Gewebeproben wurden nach Burkhardt (16, 115) unentkalkt in einer gepufferten Methanol-Formaldehyd-Lösung fixiert, in Methyl-acrylsäure-methylester eingebettet und zu ca. drei Mikrometer dicken Semidünnschnitten verarbeitet.

Von allen Fällen standen zur Auswertung mindestens die folgenden Färbungen zur Verfügung:

1. Gallaminblau-Giemsa (zur allgemeinen Auswertung)
2. Ladewig (zur Darstellung nicht mineralisierter Knochenanteile)
3. Gomori (zur Darstellung von Faser- und Knochenstrukturen)
4. Berliner- bzw. Turnbullblau (Siderinspeicherung)
5. PAS-Färbung (Glykoproteineinlagerungen).

Die angewandten Färbeverfahren waren in allen Fällen gleich.

3. Morphometrie

Die morphometrische Auswertung der Gewebsschnitte erfolgte bei 80-facher Vergrößerung mit dem Punktezählverfahren nach Henning (61) und einer Zeiss-Integrationsplatte I mit 25 Schnittpunkten.

Es wurden nur Präparate ausgewertet, deren Objektfläche ohne Berücksichtigung der Compacta-Schicht mehr als 13 mal 4 mm betrug.

Zwanzig verschiedene aneinandergereihte Gesichtsfeldeinstellungen ergeben 500 Schnittpunkte zur prozentualen Volumenbestimmung folgender Gewebsstrukturen:

- Spongiosa
- Zellmark
- Fettmark
- Osteoid
- Sinus
- Marködem

Die Genauigkeit der Morphometrie ist abhängig von der Größe der ausgemessenen Fläche und folglich von den

beiden Teilkomponenten Zahl der Einzelfelder und Vergrößerung (93).

Bei oben beschriebenem Vorgehen beträgt der Fehler für die Volumendichte der Spongiosa 7 % (41).

4. Semiquantitative Auswertung

Neben der Morphometrie wurden alle 482 Präparate einer semiquantitativen bzw. qualitativen Auswertung unterzogen, bei der folgende Parameter untersucht wurden:

Technische Beschaffenheit des Biopsiezylinders

Biopsiemethode

Histologische Haupt- und Nebendiagnosen

Knochengewebe:

- Strukturtypen
- Knochenzellen (Osteoblasten vermehrt/Osteoklasten vermehrt/beide vermehrt)

Hämatopoese:

- Erythrozytopoese
 - Menge (normal/vermindert/stark vermindert/erhöht/stark erhöht)
 - Reife (nicht beurteilbar/normal/reifungsgehemmt/stark reifungsgehemmt)
- Granulozytopoese
 - Menge (normal/vermindert/stark vermindert/erhöht/stark erhöht)
 - Reife (nicht beurteilbar/normal/reifungsgehemmt/stark reifungsgehemmt)

- Megakaryozytopoese

- Menge (normal/vermindert/stark vermindert/erhöht/stark erhöht)
- Reife (nicht beurteilbar/normal/reifungsgehemmt/stark reifungsgehemmt)

- Eosinophile

- Menge (vermindert/normal/erhöht/stark erhöht)

Andere Knochenmarkszellen:

- Plasmazellen (vermindert/normal/erhöht/stark erhöht)
- Russel-bodies (keine/eines oder mehr)
- Mastzellen (vermindert/normal/erhöht/stark erhöht)
- Lymphzellinfiltrate (keine/weniger als vier/mehr als vier/lymphozytäre interstitielle Infiltration)
- Mononukleäres Phagozytierendes System (vermindert/normal/erhöht)
- Histiophagozytose (keine/Lipomakrophagen/Nukleophagozytose/anderes Material)
- Siderinspeicherung (vermindert/normal/erhöht/stark erhöht)

Interstitieller Markraum:

- normal
- serös durchtränkt
- gelatinöses Ödem
- fibrinoide Nekrose
- Hämorrhagie (normal/erhöht/stark erhöht)
- Retikulinfasern (normal/feine herdförmige Retikulo-fibrose/ausgedehnte Retikulo-fibrose)

Blutgefäße:

- Arterien und Arteriolen (normal/Endothelverquellung/Adventitiafibrose/Wandnekrose)
- Arterielle Kapillaren (normal/Endothelverquellung/Nekrose)
- Sinus (normal/Endotheldissoziation/Wandektasie)

Fettgewebe:

- Menge
- Lokalisation

5. Klinische und biochemische Auswertung

Folgende Parameter wurden von der klinischen Auswertung erfaßt (Die im Archiv des Instituts vorliegenden Daten wurden durch von auswärtigen Krankenhäusern angeforderte Arztbriefe vervollständigt. Von den laborchemischen und radiologischen Befunden wurden vor allem die vor der Myelotomie erhobenen berücksichtigt):

Alter bei Beckenkammbiopsie

Geschlecht

Vorgeschichte:

- Klinische Haupt- und Nebendiagnosen vor der Myelotomie
- Leitbefund (Blutbild/Knochenmarkshistologie/Röntgen-Skelett/BKS)
- Leitsymptome (keine/Leukopenie, Infektionsanfälligkeit/Thrombopenie, Blutung/Knochenschmerzen/Spontanfrakturen/Gewichtsverlust, Inappetenz/Fieber)

Therapie vor der Beckenkammbiopsie:

- Hämatologische Therapie (Transfusionen/Corticoid-

therapie/Androgene/Immunsuppression/
Kombinationstherapie)

- Osteologische Therapie (keine/Calcium + Vitamin D/Fluorid/Calcium + Vit. D + Fluorid)
- Hämatotoxische Substanzen (keine/Zytostatika/Analgetika/Antibiotika/Tuberkulostatika/Chloramphenicol/Immunsuppressiva/organische Lösungsmittel/andere Noxen)

Dauer der Therapie in Monaten:

Organvergrößerungen:

- Leber (normal/vergrößert)
- Milz (normal/vergrößert/exstirpiert)
- Lymphknoten (normal/vergrößert)

Röntgenbefund:

- radiologisch normal
- Rö-Osteoporose
- Rö-Frakturen
- Rö-Osteolysen

Blutbild (Normalwerte in Klammern):

- Hämoglobin (Männer: 12 - 18 g %; Frauen: 11 - 16 g %)
- Erythrozyten (Männer: 4,4 - 6,2 Mio/mm³; Frauen: 4,0 - 5,4 Mio/mm³)
- HbE (25 - 31 pg)
- Leukozyten (4 000 - 11 000/mm³)
- Thrombozyten (100 000 - 350 000/mm³)
- Retikulozyten (5 - 15)
- pathologische Blutzellen (Blasten/Normoblasten/Haarzellen/Plasmazellen/Gumprecht-sche Kernschatten)
- peripherer Blutstatus (Anämie/Leukopenie/Thrombopenie/Bizytopenie/Panzytopenie)

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (1. Wert bis 10)

Gesamteiweiß (6,1 - 8,4 g %)

- Albumin (45 - 60 rel. %)
- α_1 - Globulin (3 - 7 rel. %)
- α_2 - Globulin (6 - 11 rel. %)
- β - Globulin (9 - 15 rel. %)
- γ - Globulin (12 - 19 rel. %)

Biochemische Befunde (Normalwerte in Klammern):

- Bilirubin (bis 1 mg %)
- Alkalische Phosphatase (bis 190 mU/l)
- Transaminasen (SGOT: 5 - 20 mU/l; SGPT: 5 - 25 mU/l)
- Laktatdehydrogenase (80 - 240 mU/l)
- Eisen (80 - 150 μ g/l)
- Calcium (3,5 - 5,0 mval/l)
- Phosphat (1,4 - 2,8 mval/l)
- Kreatinin (0,5 - 1,2 mg %)

Sternalpunktion

- normal
- punctio sicca
- Fettmark/Hypozellularität
- reaktiv

Verlaufsbeobachtung

- Dauer von der ersten bis zur jeweils folgenden Myelotomie in Monaten
- Dauer vom Auftreten der Erstsymptome bis zur jeweiligen Myelotomie in Monaten

6. Datenverarbeitung

Alle klinischen und histologischen Daten wurden für jeden Patienten verschlüsselt und in speziell erstellte Datenerfassungsbögen eingetragen. Anschließend wurden sie auf Lochkarten übertragen und geprüft. Die Auswertung erfolgte am Zentralrechner (Siemens 7561/8 MB/BS 2000 V.7.1.) des Rechenzentrums der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH in München-Neuherberg unter Verwendung des SAVOD- und BMDP-Programms.

Die Auswertung umfaßte im einzelnen Basisstatistiken mit Mittelwert, Spannweite und Standardabweichung, Häufigkeitsverteilungen in Histogrammen und Kontingenztafeln; für die statistische Signifikanzprüfung wurden der beidseitige t-Test (für den Mittelwertvergleich unklassifizierter Merkmale) und der χ^2 -Test (für den Vergleich klassifizierter Merkmale) verwendet.

Herrn Dr. G. Kettner danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der Datenauswertung.

7. Normalwerte

Zum Vergleich der histologischen Ergebnisse wurden folgende Normalwerte herangezogen:

Tab. 2: Histologische Normalwerte

Volumenprozentanteile:

- Spongiosa	Über 18 Vol. % (MW: 27 Vol. %)
- Zellmark	Über 30 Vol. % (MW: 37 Vol. %)
- Fettmark	unter 40 Vol. % (MW: 28 Vol. %)
- Osteoid	3 Vol. %
- Sinus	5 Vol. %

- Ödem	0 Vol. %
Anzahl/100 mm ² Mark:	
- Arterien	0 - 13
- Arteriolen	7 - 60
- Kapillaren	206 - 495
- Sinus	1579 - 4788
Knochenzellindizes:	
- Osteoblastenindex	6 - 18
- Osteoklastenindex	3 - 11

Die in der obigen Tabelle dargestellten Normalwerte sind Mittelwerte. Sie beziehen sich auf Untersuchungen von Burkhardt, Demmler, Schenk und Merz (45, 116, 118).

Die in dieser Studie verwendeten Kenngrößen wurden folgendermaßen bestimmt:

Schwere Osteopenie: 0 - 9 Vol. % Spongiosa

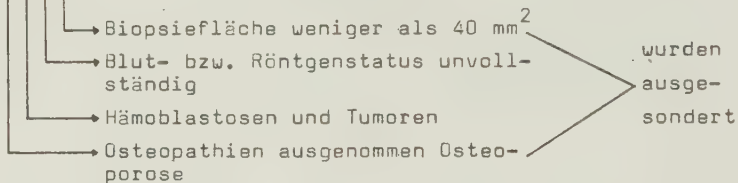
Mittelschwere Osteopenie: 10 - 14 Vol. % Spongiosa

Leichte Osteopenie: 15 - 18 Vol. % Spongiosa

8. Zusammenfassende Übersicht

Patientengut und Methodik (Tab. 3):

32 000 Beckenkammbiopsien (Trepanations- bzw. Stanzbiopsien)



482 Biopsien mit Osteopenie (davon 18 Verläufe)

schwer (Spongiosa < 10 Vol. %): n = 86

mittel (Spongiosa 10 - 14 Vol. %): n = 243

leicht (Spongiosa 15 - 18 Vol. %): n = 126

Befunderhebung

43 klinische und 42 histologische Merkmale/Fall,
mindestens 2 Beobachter

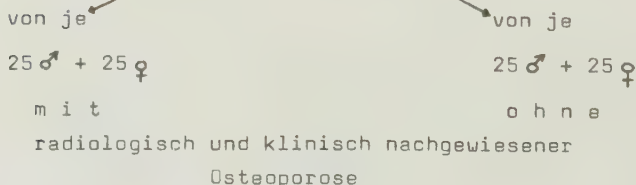
Auswertung

elektronische Datenverarbeitung (SAVOD-Programm)

Statistik mit χ^2 -Test (klassifizierte Merkmale)

bzw. t-Test (unklassifizierte Merkmale)

100 Biopsien mit deutlicher Osteopenie



D. Ergebnisse

1. Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv umfaßte 455 myelotomierte Patienten, davon 273 (60,0 %) Frauen und 182 (40,0 %) Männer.

Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre bei einer Spannweite von 2 bis 90 Jahren.

Eine Einteilung des gesamten Patientengutes in drei Altersklassen ermöglicht eine gute Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung der Osteopenie (Tab. 4):

Altersklasse	Gesamtfallzahl	davon weiblich	davon männlich
2 - 39 Jahre	75 (16,5 %)	28 (37,3 %)	47 (62,7 %)
40 - 59 Jahre	146 (32,1 %)	69 (47,3 %)	77 (52,7 %)
60 - 90 Jahre	234 (51,4 %)	176 (75,2 %)	58 (24,8 %)
	455 (100,0 %)		

Zwischen den einzelnen Altersklassen fand sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Geschlechtsverteilung ($p < 0,001$).

Die Übersicht zeigt, daß in jüngeren Jahren vor allem das männliche Geschlecht betroffen ist, während im höheren Alter das weibliche Geschlecht bei weitem überwiegt.

1.1. Klinische Befunde

Vorgeschichte:

Klinische Haupt- und Nebendiagnosen vor der Myelotomie
(Tab. 5 und 6):

Klinische Hauptdiagnosen	Fallzahl
Osteoporose	259 (56,9 %)
Panzytopenie	55 (12,2 %)
unklare Anämie	50 (11,0 %)
Thrombozytopenie	12 (2,6 %)
Leukozytopenie	11 (2,4 %)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	8 (1,8 %)
gastrointestinale Erkrankungen	4 (0,9 %)
Hypertonus	3 (0,7 %)
Chron. Lungenerkrankungen	3 (0,7 %)
Leberzirrhose	3 (0,7 %)
Nierenerkrankungen	3 (0,7 %)
immunologische Erkrankungen	3 (0,7 %)
Diabetes	2 (0,4 %)
Tuberkulose	2 (0,4 %)
Leukozytose	2 (0,4 %)
Hypochrome Anämie	1 (0,2 %)
Megaloblastenanämie	1 (0,2 %)

Klinische Nebendiagnosen	Fallzahl
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	38 (19,0 %)
Diabetes	21 (10,5 %)
Alkoholismus	21 (10,5 %)
Osteoporose	19 (9,5 %)
gastrointestinale Erkrankungen	17 (8,5 %)

unklare Anämie	15 (7,5 %)
unklare Leukopenie	10 (5,0 %)
chronische Lungenerkrankungen	10 (5,0 %)
immunologische Erkrankungen	8 (4,0 %)
Hypertonus	7 (3,5 %)
Hepatitis	5 (2,5 %)
Leberzirrhose	5 (2,5 %)
Nierenerkrankungen	5 (2,5 %)
endokrinologische Erkrankungen	3 (1,5 %)
Infektion	2 (1,0 %)
Medikamentenschaden	1 (0,5 %)
Tuberkulose	1 (0,5 %)
hypochrome Anämie	1 (0,5 %)
Agranulozytose	1 (0,5 %)
Thrombozytose	1 (0,5 %)
aplastische Anämie	1 (0,5 %)

Zusammengenommen wurden also bei 278 (63,1 %) der histologisch osteopenischen Patienten die klinische Diagnose Osteoporose vor der Biopsie gestellt, während bei den verbleibenden 36,9 % der Fälle eine Osteoporose weder klinisch noch radiologisch beachtet wurde.

Auffällig ist die Häufigkeit von peripheren Zytopenien (insgesamt 147 Fälle, d.h. 32,3 %) und Leberschäden (34 Fälle, d.h. 7,5 %).

In 33 Fällen (7,3 %) blieb die klinische Diagnose völlig im Unklaren.

Leitbefunde (Tab. 7).

Leitbefund	Fallzahl
Röntgen/Skelett-Veränderung	225 (49,5 %)
Blutbild/Diff.-blutbild-Veränd.	152 (33,4 %)
BKS-Erhöhung	35 (7,7 %)
Knochenmarkshistologie-Veränd.	5 (1,1 %)
Sternalpunktion-Veränderung	4 (0,9 %)
	(100 %)

Tabelle 7 enthält die objektiven Befunde, die die Indikationsstellung der Myelotomie veranlaßten.

Den Erwartungen entsprechend nimmt der radiologische Befund die erste Stelle bei der Diagnose der Osteoporose ein.

Bemerkenswert hoch ist die Anzahl der Fälle mit Blutbildveränderungen.

In 34 Fällen (7,5 %) lag kein Leitbefund vor.

Leitsymptome (Tab. 8):

Leitsymptome	Fallzahl
Knochenschmerzen	178 (39,1 %)
Anämie/Schwäche	57 (12,5 %)
Inappetenz/Gewichtsabnahme	50 (11,0 %)
Thrombozytopenie/Blutung	37 (8,1 %)
Spontanfrakturen	32 (7,0 %)
Leukozytopenie/Infekt	16 (3,5 %)
Fieber	6 (1,3 %)
keine Symptome	79 (17,4 %)
	(100 %)

Unter den Angaben der Patienten dominierten Knochenschmerzen als subjektive Symptome. In 7 % der Fälle waren zudem Spontanfrakturen nachweisbar. Häufig waren auch allgemeine Inappetenz und Schwäche als unspezifische Symptome zu beobachten. 79 Patienten (17,4 %) waren vollkommen beschwerdefrei. Die durchschnittliche Symptombdauer bis zur Beckenkamm-biopsie betrug zweieinhalb Jahre (Minimum: 3 Monate, Maximum: Über 10 Jahre).

Therapie vor der Beckenkammbiopsie:

Hämatologische Therapie (Tab. 9):

Medikament	Fallzahl
Corticoid-Therapie	48 (10,6 %)
Transfusionen	18 (4,0 %)
Androgene	12 (2,6 %)
Kombinationstherapie	18 (4,0 %)
	(21,2 %)

Eine hämatologische Therapie wurde bei 96 Patienten (21,2 %) durchgeführt.

Osteologische Therapie (Tab. 10):

Medikament	Fallzahl
Calcium + Vit. D.	21 (4,6 %)
Fluorid	24 (5,3 %)
Cal. + Vit. D + Fluorid	9 (2,0 %)
	(11,9 %)

Eine osteologische Therapie wurde bei 54 Patienten (11,9 %) durchgeführt. Sie dauerte im Durchschnitt 6 Monate.

Mögliche Hämatotoxische Noxen waren in 87 Fällen (19,3 %) gegeben (Tab. 11):

Substanz	Fallzahl
Antirheumatika/Analgetika	53 (11,7 %)
Antibiotika	14 (3,1 %)
Zytostatika	5 (1,1 %)
Tuberkulostatika	3 (0,7 %)
Immunsuppressiva	3 (0,7 %)
Organ. Lösungsmittel	2 (0,5 %)
Chloramphenicol	1 (0,2 %)
andere Noxen	6 (1,3 %)
	(19,3 %)

11,7 % der Patienten nahmen Schmerzmittel ein, wobei die Dunkelziffer noch wesentlich höher liegen dürfte.

Die anderen Noxen fallen kaum ins Gewicht.

Organvergrößerungen:

Hepato-Splenomegalie und Lymphome (Tab. 12):

Organ	normal	vergrößert	
Leber	292 (69,7 %)	127 (30,3 %)	(100 %)
Milz	407 (97,6 %)	10 (2,4 %)	(100 %)
Lymphknoten	400 (95,5 %)	19 (4,5 %)	(100 %)

Die Häufigkeit der Lebervergrößerungen (30,3 %) ist auf-

fällig.

Röntgenbefund/Skelett (Tab. 13):

Röntgenbefund	Fallzahl
normal	172 (37,8 %)
Osteoporose	239 (52,5 %)
Spontanfrakturen	43 (9,5 %)
	(100 %)

In zahlreichen Fällen waren somit histologischer Befund am Beckenkamm und radiologischer Befund am Skelett nicht deckungsgleich (37,8 %).

Blutbefunde (Mittelwerte):

Das durchschnittliche Hämoglobin des Gesamtkollektivs lag mit 12,5 g % im unteren Normbereich. Dieser Mittelwert verdeckt jedoch eine nicht unerhebliche Anzahl Zytopenien, die erst bei Betrachtung der Einzelfälle deutlich wurden.

Die durchschnittliche Erythrozytenzahl war grenzwertig erniedrigt ($4,0 \cdot 10^6/\mu\text{l}$), die Zahlen von Leukozyten ($6100/\mu\text{l}$), Thrombozyten ($192\ 000/\mu\text{l}$) und Retikulozyten ($14,5/\mu\text{l}$) lagen im Normbereich.

Pathologische Blutzellen fanden sich nur in 9 Fällen (2,0 %), nämlich Blasten (4 Fälle), Normoblasten (3 Fälle) und Plasmazellen (2 Fälle).

Häufigkeit abnormer Blutbefunde (Tab. 14):

Peripherer Blutstatus	Fallzahl
normal	296 (59,0 %)
Erythrozytopenie	74 (16,3 %)
Panzytopenie	47 (10,4 %)
Leukozytopenie	17 (3,8 %)
Erythro- und Leukozytopenie	15 (3,3 %)
Erythro- und Thrombozytopenie	12 (2,6 %)
Leuko- und Thrombozytopenie	11 (2,4 %)
Thrombozytopenie	10 (2,2 %)
	(100 %)

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tab. 15):

BKS	Fallzahl
normal (1. Wert bis 10)	128 (28,5 %)
beschleunigt (11 - 50)	200 (44,5 %)
stark beschleunigt (über 50)	121 (27,0 %)
	(100 %)

In 44,5 % der Fälle zeigt sich eine leichte, in 27,0 % eine starke Beschleunigung der BKS.

Serumproteine (Tab. 16):

Gesamteiweiß	bis 6,0 g %	53 (12,5 %)
	6,1 - 8,4 g %	362 (85,6 %)
	Über 8,5 g %	8 (1,9 %)
Albumin	≤ 50 rel %	103 (24,2 %)
	> 50 rel %	323 (75,8 %)
α_1 -Globulin	≤ 2 rel %	25 (5,9 %)
	3 - 7 rel %	387 (90,9 %)
	≥ 8 rel %	14 (3,3 %)
α_2 -Globulin	≤ 5 rel %	16 (3,8 %)
	6 - 11 rel %	309 (72,5 %)
	≥ 12 rel %	101 (23,7 %)
β -Globulin	≤ 8 rel %	37 (8,7 %)
	9 - 15 rel %	369 (86,6 %)
	≥ 16 rel %	20 (4,7 %)
γ -Globulin	≤ 11 rel %	39 (9,2 %)
	12 - 19 rel %	259 (60,8 %)
	≥ 20 rel %	128 (30,0 %)

Auffällig war die Erniedrigung des Gesamteiweißes in 12,5 %, die Hypalbuminämie in 24,2 %, die α_2 -Globulin-Erhöhung in 23,7 % und die γ -Globulin-Erhöhung in 30,0 % der Fälle.

Biochemische Befunde (Tab. 17):

Parameter (Blut)	erniedrigt	normal	erhöht
Bilirubin	-	328 (82,6 %)	69 (17,4 %)
Alkalische Phosphatase	-	296 (70,1 %)	126 (29,9 %)
Transaminasen	-	365 (85,3 %)	63 (14,7 %)
Laktatdehydrogenase	-	287 (86,4 %)	45 (13,6 %)
Serumeisen	100 (35,6 %)	110 (39,1 %)	71 (25,3 %)
Kreatinin	-	377 (89,1 %)	46 (10,9 %)
Calcium	39 (10,4 %)	318 (85,1 %)	17 (4,5 %)
Phosphat	17 (8,3 %)	146 (70,9 %)	43 (20,9 %)

Die meisten Werte lagen im Normbereich.

Bemerkenswerte Abweichungen nach unten wie oben ergaben sich für Serumeisen und Phosphat, sowie nach oben für die alkalische Phosphatase (fast 30 %).

Sternalpunktion (Tab. 18):

Funktionsbefund	Fallzahl
normal	18 (29,5 %)
Fettmarkvermehrung	30 (49,2 %)
reaktive Veränderungen	10 (16,4 %)
punctio sicca	3 (4,9 %)

Eine Sternalpunktion wurde nur bei 61 Patienten durchgeführt.

Bemerkenswert ist der hohe Anteil der Fettgewebsvermehrung (49,2 %) unter den Funktionsbefunden.

1.2. Histologische Befunde

Haupt- und Nebendiagnosen (Tab. 19):

Diagnose	Fallzahl
Osteopenie	455 (100 %)
partielle Markatrophie	166 (36,5 %)
subtotale Markatrophie	77 (16,9 %)
totale Markatrophie	31 (6,8 %)

Definitionsgemäß war in allen Fällen eine Osteopenie vorhanden.

In der Häufigkeit folgten: partielle, subtotale und totale Markatrophie.

Übereinstimmung von klinischer und histologischer Diagnose:

Eine Übereinstimmung bestand in 425 Fällen (93,4 %); 63,1 % betreffen die Übereinstimmung von histologischer Osteopenie mit Osteoporose, 82,3 % von Markatrophie und Zytopenie, in 52,0 % der Fälle bestand gleichzeitig in beiden Gruppen Übereinstimmung.

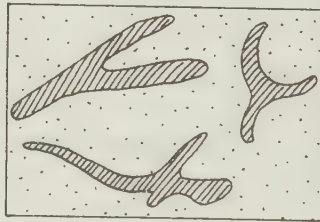
Knochengewebe:

Drei Strukturtypen der Knochenrarefizierung wurden unterschieden: filigranartige Rarefizierung mit gleichmäßiger Verschmälerung der Spongiosabälkchen, ungleichmäßige Rarefizierung mit umschriebener Verminderung und Verschmälerung von Bälkchen inmitten von normaler Knochenstruktur

und hypertrophierende Rarefizierung mit stark verschmälerten Knochenbälkchen neben deutlich verdickten Trabekeln.

Abb. 1: Arten der Knochenrarefizierung

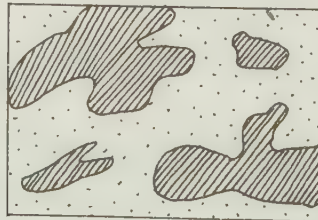
a) gleichmäßig



b) ungleichmäßig



c) hypertrophierend



Arten der Knochenrarefizierung (Tab. 20):

Art der Rarefizierung	Fallzahl
ungleichmäßig	259 (56,9 %)
gleichmäßig	133 (29,2 %)
hypertrophierend	63 (13,9 %)
	(100 %)

Weitaus am häufigsten (mit 56,9 %) war der ungleichmäßige Rarefizierungstyp.

Knochenzellen (Tab. 21):

Vermehrung von	Fallzahl
Osteoblasten	36 (7,9 %)
Osteoklasten	29 (6,4 %)
Osteoblasten + Osteoklasten	119 (26,1 %)
keine Knochenzellvermehrung	271 (59,6 %)
	(100 %)

Aktiver Knochenumbau fand sich in 40,4 % der Fälle, wobei in 26,1 % der Fälle ein vermehrtes Auftreten von Osteoblasten und Osteoklasten beobachtet wurde.

Hämatopoiese (Tab. 22):

Zellreihe		Fallzahl
Erythrozytopoiese-Menge:	stark vermindert	68 (15,0 %)
	vermindert	283 (62,2 %)
	normal	96 (21,1 %)
	erhöht	8 (1,7 %)
Granulozytopoiese-Menge:	stark vermindert	96 (21,1 %)
	vermindert	253 (55,6 %)
	normal	92 (20,2 %)
	erhöht	14 (3,1 %)
Megakaryozytopoiese-Menge:	stark vermindert	96 (21,1 %)
	vermindert	203 (44,6 %)
	normal	144 (31,7 %)
	erhöht	12 (2,7 %)
Eosinophilen-Menge:	vermindert	46 (10,1 %)
	normal	274 (60,2 %)
	erhöht	127 (27,9 %)
	stark erhöht	8 (1,8 %)
Erythrozytopoiese-Reife:	nicht beurteilbar	13 (2,9 %)
	normal	217 (47,7 %)
	unreif	208 (45,7 %)
	sehr unreif	17 (3,7 %)
Granulozytopoiese-Reife:	nicht beurteilbar	15 (3,3 %)
	normal	270 (59,3 %)
	unreif	151 (33,2 %)
	sehr unreif	19 (4,2 %)
Megakaryozytopoiese-Reife:	nicht beurteilbar	36 (7,9 %)
	normal	309 (67,9 %)
	unreif	99 (21,8 %)
	sehr unreif	11 (2,4 %)

Alle drei Zellreihen, insbesondere die Erythrozytopoiese, waren häufig vermindert und unreif.

Andere Knochenmarkszellen (Tab. 23 - 26):

Zellart	erniedrigt	normal	erhöht
Plasmazellen	11 (2,4 %)	199 (43,7 %)	240 (52,8 %)
Mastzellen	17 (3,7 %)	310 (68,1 %)	120 (26,4 %)
mononukleäres phagozyt. System	159 (35,0 %)	153 (33,6 %)	143 (31,4 %)
	stark erhöht		
Plasmazellen	5 (1,1 %)		
Mastzellen	8 (1,8 %)		
mononukleäres phagozyt. System	-		

	keine	1 oder mehr
Russel-Körperchen	288 (63,3 %)	167 (36,7 %)

	keine	1 - 4	> 4	inter- stitiell
Lymphzell- infiltrate	340 (74,7 %)	67 (14,8 %)	1 (0,2 %)	47 (10,3 %)

Speicherung und Phagozytose in Histiozyten	Fallzahl
keine	108 (23,7 %)
Siderophagen	162 (35,6 %)
Lipomakrophagen	104 (22,9 %)
Nukleophagozytose	77 (16,9 %)
anderes Material	4 (0,9 %)
	(100 %)

In Über der Hälfte der Fälle fand sich somit eine Vermehrung von Plasmazellen, eine Mastozytose lag in 28,2 % vor, eine gesteigerte Aktivität des mononukleären phagozytierenden Systems ließ sich in 31,4 % der Fälle nachweisen.

Auffällig war ferner die in 35,6 % der Fälle auftretende vermehrte Siderinspeicherung.

Russell-Körperchen fanden sich in 36,7 % der Fälle, Lymphzellinfiltrate in 25,3 %.

Interstitieller Markraum:

Marködem (Tab. 27):

Interstitium	Fallzahl
normal	121 (26,6 %)
proteinreiches Ödem	305 (67,0 %)
seröse Durchtränkung	28 (6,2 %)
fibrinoide Nekrose	1 (0,2 %)
	(100 %)

Proteinreiches Ödem lag in 67,0 % der Fälle vor, in 21,6 % trat es generalisiert auf.

Markhämmorrhagie (Tab. 28):

Ausprägungsgrad	Fallzahl
keine Markhämmorrhagie	151 (33,2 %)
leichte MH	287 (63,1 %)
schwere MH	17 (3,7 %)
	(100 %)

In zwei Drittel der Fälle fanden sich Erythrozyten im interstitiellen Markraum.

Markretikulum (Tab. 29):

Faservermehrung	Fallzahl
keine	435 (95,6 %)
herdförmige Retikulumsklerose	18 (4,0 %)
generalisierte "	2 (0,4 %)
	(100 %)

Retikulosklerose kam selten, Myelofibrose gar nicht vor.

Blutgefäße:

Nur 39,3 % der Arterien wiesen normale Gefäßwände auf. In beinahe der Hälfte der Fälle waren Veränderungen wie Endothelverquellung und perivaskuläres Ödem nachweisbar; subintimale Eiweißablagerungen, Mediazersplitterung, hyaline Verquellung und Adventitiafibrose fanden sich in 12,3 % der Fälle.

Arterielle Kapillaren (Tab. 30):

Struktur	Fallzahl
normal	194 (42,7 %)
Endothelverquellung	254 (55,8 %)
Nekrose	7 (1,5 %)
	(100 %)

55,8 % der Kapillaren zeigten Endothelverquellung, Nekrosen waren selten.

Sinus-Kapillaren (Tab. 31):

Struktur	Fallzahl
normal	126 (27,7 %)
Endotheldissoziation	277 (60,9 %)
Ektasie + Wandsklerose	52 (11,4 %)
	(100 %)

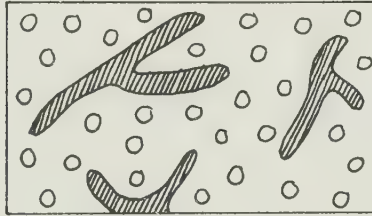
Nur 27,7 % der Marksinus waren normal.

Fettgewebe:

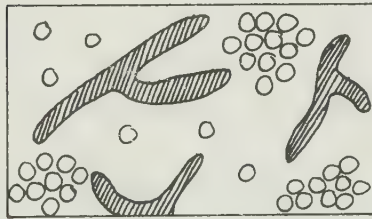
Drei Arten der Fettlokalisation liessen sich unterscheiden: vorwiegend diffus, herdförmig und peritrabekulär

Abb. 2: Arten der Fettlokalisierung

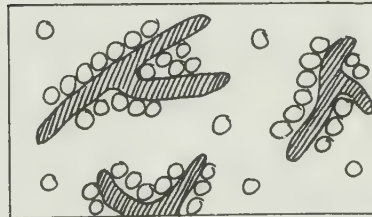
a) diffus



b) herdförmig



c) peritrabekulär



Fettlokalisation (Tab. 32):

Art der Fettmarkvermehrung	Fallzahl
diffus	280 (61,5 %)
herdförmig	144 (31,6 %)
peritrabekulär	2 (0,4 %)
Mischformen	29 (6,4 %)
	(100 %)

Es überwiegt die diffuse Form der Fettmarkvermehrung mit 61,5 %, die vorwiegend peritrabekuläre Fettlokalisation war selten.

1.3. Morphometrie

Die morphometrische Auswertung ergab folgende Mittelwerte (Tab. 33). In Klammern wurden die Normwerte angegeben (vgl. S. 28/29).

Spongiosa	12,5 Vol. % (über 18 Vol. %)
Zellmark	25,5 Vol. % (über 30 Vol. %)
Fettmark	53,2 Vol. % (unter 40 Vol. %)
Osteoid	1,3 Vol. % (3 Vol. %)
Sinus	2,9 Vol. % (5 Vol. %)
Bälkchen-Sinus	0,3 Vol. % (0,3 Vol. %)
Ödem	4,6 Vol. % (0 Vol. %)

Osteopenie ging einher mit einer geringfügigen Reduktion des Zellmarks und entsprechender Vermehrung des Fettmarks.

Relativ hoch lag der Anteil an Ödem (4,6 Vol. %).

1.4. Zusammenfassende Übersicht (Tab. 34)

Osteopenie: 455 biopsierte Patienten 273 Frauen
182 Männer

→ Klinische Besonderheiten (% der Fälle)

- Osteopenie entspricht Osteoporose (ca. 65 %)
- Osteoporose klinisch nicht faßbar (ca. 35 %)
- Knochenschmerzen als Leitbefund (ca. 40 %)
- Zytopenien als Begleitbefund (ca. 30 %)
- BKS-Beschleunigung (ca. 70 %)
- Erhöhung von alk. Phosphatase (ca. 30 %),
Phosphat (ca. 20 %) und Serumeisen (ca. 25 %)
- Lebervergrößerung (ca. 30 %)

→ Histologische Besonderheiten (% der Fälle)

- Markatrophie als Begleitbefund (ca. 60 %)
- Entzündungsreaktion (Ödem, Plasmazytose, Mastozytose, Lymphzellinfiltrate; ca. 50 %)
- Reduktion und Reifungshemmung der Hämatopoiese (ca. 50 %)
- Gefäßwandveränderungen an Arterien, Kapillaren und Sinus (ca. 60 %)
- keine Aktivitätssteigerung von Osteoblasten und Osteoklasten (ca. 60 %)

→ Morphometrie

- Verminderung des Zellmarks
- Vermehrung des Fettmarks
- Verminderung der Marksinus
- häufig Marködem

2. Die Abhängigkeit klinischer und histologischer Merkmale vom Schweregrad der Osteopenie

Um Erkenntnisse über den Einfluß des Schweregrades der Osteopenie auf verschiedene Parameter zu gewinnen, wurde das Gesamtkollektiv in drei Gruppen unterteilt:

1. Gruppe (schwere OP): 0 - 9 Vol. % Spo. (n = 86)
2. Gruppe (mittel-
schwere OP): 10 - 14 Vol. % Spo. (n = 243)
3. Gruppe (leichte OP): 15 - 18 Vol. % Spo. (n = 126)

2.1. Klinische Befunde

Geschlecht (Tab. 35):

Geschlecht	Spongiosa	
	0 - 9 Vol. % (MW)	10 - 14 Vol. % (MW)
Frauen	62,8 % (7,7 V. %)	57,6 % (11,9 V. %)
Männer	37,2 % (7,8 V. %)	42,4 % (12,1 V. %)
	100,0 % (7,7 V. %)	100,0 % (12,0 V. %)

Geschlecht	15 - 18 Vol. % (MW)	
	15 - 18 Vol. % (MW)	
Frauen	62,7 % (16,6 V. %)	
Männer	37,3 % (16,3 V. %)	
	100,0 % (16,5 V. %)	

Es fand sich keine sichere Beziehung zwischen Grad der Osteopenie und Geschlechtsverteilung.

Alter (Tab. 36):

Altersgruppe	Spongiosa	
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %
0 - 39 Jahre	6 (7,0 %)	36 (14,8 %)
40 - 59 Jahre	23 (26,7 %)	85 (35,0 %)
60 - 90 Jahre	57 (66,3 %)	122 (50,2 %)
	86 (100 %)	243 (100 %)

	15 - 18 Vol. %
0 - 39 Jahre	32 (25,4 %)
40 - 59 Jahre	38 (30,2 %)
60 - 90 Jahre	56 (44,4 %)
	126 (100 %)

Die Osteopenie war im höheren Lebensalter stärker ausgeprägt.

Vorgeschichte:

Klinische Diagnosen (Tab. 37):

Haupt- oder Nebendiagnose	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Osteoporose	81,4 %	63,2 %	47,6 %
Aplast. Anämie	8,1 %	13,2 %	13,5 %
Übrige Anämien	9,3 %	14,9 %	19,1 %
Thrombopenie	2,3 %	2,5 %	3,2 %
Agranulozytose	0 %	0,4 %	0 %
Leberschaden	10,5 %	7,0 %	5,6 %
Diabetes mell.	3,5 %	5,0 %	6,4 %

Die Diagnose "Osteoporose" wurde in Fällen mit schwerer Osteopenie häufiger gestellt als in Fällen mit leichter Osteopenie.

Aplastische Syndrome waren bei schwerer Osteoporose eher seltener.

Die Häufigkeit der Leberschädigungen (Zirrhose, alkohol. Fettleber) scheint mit dem Schweregrad der Osteopenie zu korrelieren.

Leitbefunde (Tab. 38):

Leitbefund	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Röntgen/Skelett- Veränderung	69,8 %	46,7 %	42,1 %
Blutbild/Diff. BB-Veränderung	16,3 %	36,8 %	38,9 %
BKS-Erhöhung	7,0 %	9,1 %	5,6 %
Knochenmarks- histologie- Veränderung	1,2 %	0,8 %	1,6 %
Sternalpunk- tion-Veränderung	0 %	0,8 %	0,8 %
keiner	5,8 %	6,2 %	11,1 %
	100 %	100 %	100 %

Bei schwerer Osteopenie dominierte der Röntgenbefund; bei leichterer Osteopenie das Blutbild als Leitbefund.

Leitsymptome (Tab. 39):

Leitsymptome	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Knochenschmerzen	52,3 %	42,2 %	24,8 %
Anämie/Schwäche	7,0 %	14,9 %	13,6 %
Inappetenz	8,1 %	10,4 %	13,6 %
Spontanfrakturen	11,6 %	5,9 %	6,4 %
Thrombozytopenie	4,6 %	7,9 %	10,4 %
Leukozytopenie	2,3 %	3,3 %	4,8 %
Fieber	1,2 %	1,7 %	0,8 %
keine Symptome	12,8 %	13,7 %	25,6 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Je ausgeprägter die Osteopenie, desto häufiger wurden von Patienten Knochenschmerzen angegeben, desto häufiger waren Spontanfrakturen, desto seltener allgemeine Schwäche und Leukopenie/Infekte.

Fälle mit leichter Osteopenie waren in einem höheren Prozentsatz beschwerdefrei.

Organvergrößerungen (Tab. 40):

Organ	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Lebervergrößerung	40,8 %	31,4 %	22,2 %
Milzvergrößerung	1,3 %	1,8 %	4,3 %
keine Organvergrößerung	57,9 %	66,8 %	73,5 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Bei schwerer Osteopenie fand sich häufiger Leber- und seltener Milzvergrößerung als bei leichter Osteopenie.

Röntgenbefund/Skelett (Tab. 41):

Röntgenbefund	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
normal	17,7 %	36,8 %	52,4 %
Osteoporose	68,2 %	54,1 %	40,5 %
Spontanfrakturen	14,1 %	9,1 %	7,1 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Schweregrad der Osteopenie und Schweregrad der radiologischen Osteoporose korrelierten miteinander, normale Röntgenbefunde fanden sich am häufigsten bei leichter Osteopenie, Spontanfrakturen häufiger bei schwerer Osteopenie.

Bemerkenswert ist, daß in 17,7 % der Fälle trotz schwerer Osteopenie kein adäquater Röntgenbefund gegeben ist. Mehr als die Hälfte der leichteren Formen wurden radiologisch nicht erfaßt.

Blutbefunde (Tab. 42):

Peripheres Blutbild	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
normal	68,2 %	57,3 %	52,5 %
Anämie	16,4 %	16,0 %	18,0 %
Leukozytopenie	1,2 %	4,6 %	4,1 %
Thrombozytopenie	2,4 %	3,0 %	0,8 %
Anämie und Leukozytopenie	4,7 %	3,4 %	3,3 %
Anämie und Thrombozytopenie	0 %	3,0 %	4,1 %
Leukozyto- und Thrombozytopenie	2,4 %	1,3 %	4,1 %
Panzytopenie	4,7 %	11,4 %	13,1 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Es bestand eine umgekehrte Beziehung zwischen Schweregrad der Osteopenie und peripherer Zytopenie.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tab. 43):

BKS	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
normal (bis 10)	34,1 %	27,1 %	31,9 %
beschleunigt	42,7 %	40,9 %	42,0 %
stark beschleunigt	23,2 %	32,0 %	26,1 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Blutkörperchensenkung und Osteopenie waren nicht korreliert.

Biochemische Befunde (Tab. 44):

Parameter (Blut)	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Alk. Phosphatase			
normal	62 %	68 %	77 %
erhöht	38 %	32 %	23 %
LDH			
normal	80 %	87 %	92 %
erhöht	20 %	13 %	8 %
Eisen			
erniedrigt	36 %	37 %	35 %
normal	45 %	39 %	35 %
erhöht	19 %	24 %	30 %
Phosphat			
erniedrigt	8 %	8 %	8 %
normal	77 %	71 %	62 %
erhöht	15 %	20 %	30 %

Je schwerer die Osteopenie, desto häufiger waren alkalische Phosphatase und LDH erhöht, desto seltener Serumeisen und Phosphat.

Die darüber hinaus bestimmten Werte von Bilirubin, Transaminasen, Kreatinin und Calcium im Serum zeigten keine Abhängigkeit vom Schweregrad der Osteopenie.

2.2. Histologische Befunde

Haupt- und Nebendiagnosen (Tab. 45):

Diagnose	Spongiosa	
	0 - 9 Vol. % (MW)	10 - 14 Vol. % (MW)
partielle MA	32,6 % (7,6 V. %)	39,3 % (12,1 V. %)
subtotale MA	17,4 % (7,6 V. %)	17,4 % (12,1 V. %)
totale MA	8,1 % (7,9 V. %)	7,4 % (11,8 V. %)
	15 - 18 Vol. % (MW)	
partielle MA	36,5 % (16,2 V. %)	
subtotale MA	15,9 % (16,5 V. %)	
totale MA	4,8 % (16,6 V. %)	

Nur totale Markatrophen korrelierten mit dem Schweregrad der Osteopenie; die Diagnose "Partielle Markatrophy" zeigte keinen Zusammenhang mit dem Grad der Osteopenie.

Knochengewebe:

Art der Knochenrarefizierung (Tab. 46):

Art der Rarefizierung	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
gleichmäßig	19,8 %	32,2 %	28,0 %
ungleichmäßig	75,6 %	57,2 %	43,9 %
hypertrophierend	4,7 %	10,6 %	28,0 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Bei schwerer Osteopenie lag hauptsächlich eine ungleichmäßige Rarefizierung der Spongiosa vor, während bei leichteren Formen die gleichmäßige und hypertrophierende Art der Rarefizierung dominierte.

Knochenzellen (Tab. 47):

Vermehrung von	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Osteoblasten	62,8 %	57,9 %	59,5 %
Osteoklasten	5,8 %	7,9 %	9,5 %
Osteoblasten + Osteoklasten	3,5 %	7,0 %	7,1 %
keine Knochen- zellvermehrung	27,9 %	27,3 %	23,8 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Schwere Osteopenie ging im allgemeinen mit einem geringgradigeren aktiven Knochenumbau einher.

Hämatopoiese (Menge Tab. 48; Reife Tab. 49):

	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Erythrozytopoiese- Menge			
- stark vermind.	13,8 %	14,0 %	12,7 %
- vermindert	62,8 %	65,3 %	56,3 %
- normal	22,3 %	20,7 %	25,4 %
- erhöht	1,2 %	-	5,6 %

	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Granulozytopoiese-Menge			
- stark vermind.	24,2 %	21,1 %	19,0 %
- vermindert	59,3 %	58,3 %	47,6 %
- normal	15,1 %	17,8 %	28,6 %
- erhöht	1,2 %	2,9 %	4,8 %
Megakaryozytopoiese-Menge			
- stark vermind.	22,1 %	19,4 %	23,0 %
- vermindert	46,5 %	48,3 %	36,5 %
- normal	30,2 %	30,2 %	35,7 %
- erhöht	1,2 %	2,1 %	4,8 %
Eosinophilen-Menge			
- vermindert	12,8 %	9,9 %	8,7 %
- normal	58,1 %	63,6 %	55,6 %
- erhöht	26,7 %	24,8 %	34,1 %
- stark erhöht	2,3 %	1,2 %	1,6 %
Erythrozytopoiese-Reife			
- nicht beurteilbar	4,7 %	3,3 %	0,8 %
- normal	52,3 %	47,5 %	45,5 %
- unreif	41,9 %	45,5 %	48,4 %
- sehr unreif	1,2 %	3,7 %	5,6 %

	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Granulozytopoiese-Reife			
- nicht beurteilbar	4,7 %	4,1 %	0,8 %
- normal	64,0 %	56,2 %	62,7 %
- unreif	30,2 %	36,0 %	29,4 %
- sehr unreif	1,2 %	3,7 %	7,1 %
Megakaryozytopoiese-Reife			
- nicht beurteilbar	7,0 %	8,7 %	6,3 %
- normal	69,8 %	67,8 %	67,5 %
- unreif	19,8 %	21,9 %	23,0 %
- sehr unreif	3,5 %	1,7 %	3,2 %

Die Veränderungen der einzelnen Zell-Linien waren mit dem Schweregrad der Osteopenie nicht sicher korreliert, mit Ausnahme der Granulozytopoiese-Menge.

Unterschiede in der Zell-Menge bestanden zwischen den leichteren und mittelschweren Fällen.

Andere_Knochenmarkszellen (Tab. 50):

Vermehrung von	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Plasmazellen	48,8 %	56,2 %	53,2 %
Mastzellen	24,5 %	28,9 %	29,4 %
mononukleäres phagozyt. System	28,2 %	32,8 %	30,4 %
Siderinspeicher- zellen	29,0 %	35,5 %	41,3 %
Lymphzellinfil- trate	24,4 %	28,5 %	19,8 %

Die Zellmengen, mit Ausnahme der Mastzellen, waren bei der leichteren Form niedriger als bei der mittelschweren Form der Osteopenie, aber bei der schweren Form insgesamt niedriger.

Interstitieller Markraum (Tab. 51):

Interstitium	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
normal	26,7 %	24,4 %	30,2 %
serös durchtränkt	5,8 %	6,6 %	5,6 %
proteinreich	67,5 %	68,6 %	64,2 %
nekrotisch	-	0,4 %	-
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Die Veränderungen waren in der mittleren Gruppe am häufigsten.

Gefäßveränderungen (Tab. 52):

Gefäße	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Arterien und Arteriolen			
- normal	39,5 %	38,4 %	41,3 %
- Endothel- verquellung	48,8 %	46,3 %	45,2 %
- Adventitia- fibrose	10,5 %	12,8 %	12,7 %
- Nekrose	1,2 %	0,4 %	0,8 %
Kapillaren			
- normal	54,7 %	38,8 %	40,5 %
- Endothel- verquellung	44,2 %	59,5 %	57,9 %
- Nekrose	1,2 %	1,7 %	1,6 %
Sinus			
- normal	33,7 %	28,9 %	21,4 %
- Endothel- dissoziation	52,3 %	60,7 %	66,7 %
- Ektasie und Wandsklerose	14,0 %	10,3 %	11,9 %

Eine Korrelation zum Schweregrad der Osteopenie fand sich nicht.

Fettgewebe (Tab. 53):

Art der Fettmark- vermehrung	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
diffus	54,7 %	60,3 %	68,3 %
herdförmig	43,0 %	31,0 %	25,4 %
peritrabekulär	-	0,8 %	-
Mischformen	2,3 %	7,9 %	6,3 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Herdförmige Fettgewebsvermehrung wurde häufiger bei schwerer Osteopenie angetroffen, diffuse Fettvermehrung häufiger bei leichter.

Die isolierte peritrabekuläre Fettlokalisation war in diesem Zusammenhang ohne Bedeutung.

2.3. Morphometrie (Tab. 54):

	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Spongiosa	7,7 Vol. %	12,0 Vol. %	16,5 Vol. %
Zellmark	25,3 Vol. %	24,4 Vol. %	27,1 Vol. %
Fettmark	59,6 Vol. %	54,4 Vol. %	46,3 Vol. %
Osteoid	0,9 Vol. %	1,3 Vol. %	1,7 Vol. %
Sinus	2,5 Vol. %	2,9 Vol. %	3,0 Vol. %
Bälkchen- Sinus	0,3 Vol. %	0,3 Vol. %	0,3 Vol. %
Ödem	4,0 Vol. %	4,7 Vol. %	4,8 Vol. %

Die Volumina von Fettgewebe, Osteoidsubstanz und Sinus korrelierten mit dem Schweregrad der Osteopenie.

Der Anteil an Ödem war in allen Gruppen gleichermaßen erhöht, das Zellmark war bei der mittelschweren Osteopenie am meisten reduziert.

2.4. Statistische Signifikanzprüfung

In den beiden folgenden Tabellen sind die Merkmale zusammengefaßt, die statistisch signifikant mit dem Schweregrad der Osteopenie korrelieren (Tab. 55 und 56). Die Testung erfolgte bei klassifizierten Merkmalen mit dem χ^2 -Test, beim Mittelwertvergleich kontinuierlicher bzw. unklassifizierter Merkmale mit dem beidseitigen t-Test.

Osteopenie korreliert mit
(klassifiziertes Merkmal)

	p-Wert
a) klinisch	
Leitbefund	0,001
Leitsymptome	0,005
Röntgenbefund	0,001
abnehmender Häufigkeit von peripheren Zytopenien	0,05
Erhöhung der alkal. Phosphatase	0,031
Erhöhung der LDH	0,05
Lebergröße	0,022
Alter (3 Altersgruppen)	0,001
b) histologisch	
ungleichmäßiger Knochenrare- fizierung	0,001
herdförmiger Fettmarkvermehrung	0,044
Erythrozyten-Menge	0,034
Granulozyten-Menge	0,031

Usteopenie korreliert mit
(unklassifiziertes Merkmal)

	p-Wert
a) klinisch	
Hämoglobin-Zunahme	0,05
Thrombozytenzahl/Blut-Zunahme	0,05
b) morphometrisch	
Zellmark-Vol. % - Verminderung	0,05
Fettmark-Vol. % - Vermehrung	0,05
Osteoid-Vol. % - Verminderung	0,05
Sinus-Vol. % - Verminderung	0,05

Eine in allen Schweregraden der Osteopenie gleichermaßen starke und somit nicht signifikant unterscheidbare Ausprägung zeigten folgende Merkmale: Marködem, Entzündungszellen, Reifungshemmung der Hämatopoiese, Gefäßveränderungen und Aktivität der Knochenzellen.

Periphere Zytopenien waren in allen Osteopenie-Gruppen häufig, zeigten mit zunehmendem Schweregrad der Osteopenie jedoch eine abnehmende Häufigkeit.

2.5. Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von Osteopenie mit klinischen und histologischen Merkmalen (Tab. 57)

Gesamtkollektiv (455 Patienten)

3. Gruppen, eingeteilt nach Schweregrad der Osteopenie

- | | | |
|--------------------|----------------|------------------------|
| - schwerste OP | 0 - 9 Vol. % | Spongiosa
(n = 86) |
| - mittelschwere OP | 10 - 14 Vol. % | Spongiosa
(n = 243) |
| - leichte OP | 15 - 18 Vol. % | Spongiosa
(n = 126) |

Klinik

Schweregrad der Osteopenie korreliert mit

- Vorgeschichte (klinische Diagnose, Leitbefund, Leitsymptome, Röntgenbefund)
- zunehmendem Lebensalter
- Erhöhung der alkal. Phosphatase und der LDH
- Lebervergrößerung
- abnehmender Häufigkeit von peripheren Zytopenien

↳ Histologie

Schweregrad der Osteopenie korreliert mit

- ungleichmäßiger Knochenrarefizierung
- herdförmiger Fettmarkvermehrung

Ihr Maximum bei mittelschwerer Osteopenie haben:

- Entzündungszellen
- Minderung und Reifungshemmung der Hämatopoiese
- Gefäßalterationen

↳ Morphometrie

Schweregrad der Osteopenie korreliert mit

- Vermehrung von Fettgewebe
- Verminderung von Osteoid
- Verminderung von Sinus-Volumen

ihr Maximum bei mittelschwerer Osteopenie hat
die

- Verminderung von Zellmark

der Ödemanteil ist in allen Gruppen gleicher-
maßen erhöht

3. Die Abhängigkeit klinischer und histologischer Merkmale vom radiologischen Schweregrad der Osteoporose

Um die Beziehungen zwischen Osteopenie (Biopsie) und dem radiologischen Schweregrad einer Osteoporose zu ergründen, erfolgte eine Aufteilung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen:

1. Gruppe: radiologisch manifeste Osteoporose (n = 283)
2. Gruppe: ohne radiologisch manifeste Osteoporose
(n = 172)

3.1. Klinische Befunde

Alters- und Geschlechtsverteilung (Tab. 58):

Das Durchschnittsalter der 1. Gruppe betrug 52,4 Jahre, das der 2. Gruppe 60,1 Jahre.

Geschlecht	mit rad. OP	Spo-Vol. % (MW)
Frauen	53,0 %	11,7 Vol. %
Männer	47,0 %	12,1 Vol. %
	100,0 %	11,9 Vol. %
	ohne rad. OP	Spo-Vol. % (MW)
Frauen	64,5 %	13,8 Vol. %
Männer	35,5 %	13,2 Vol. %
	100,0 %	13,5 Vol. %

In der Gruppe mit radiologisch manifester Osteoporose waren anteilmäßig mehr Männer und jüngere Patienten ver-

treten.

Klinische Diagnosen (Tab. 59):

Klinische Diagnose	mit rad. OP	ohne rad. OP
Osteoporose	100,0 %	-
Aplastische Anämie	5,0 %	24,4 %
Übrige Anämien	8,1 %	25,6 %
Thrombozytopenie	1,1 %	8,1 %
Agranulozytose	-	0,6 %
Leberschaden	7,4 %	7,0 %
Diabetes mellitus	6,0 %	3,5 %

In Fällen ohne radiologisch manifeste Osteoporose wurden häufiger pathologische Veränderungen des peripheren Blutbildes diagnostiziert, insbesondere aplastische Anämien. Bei Patienten mit radiologischer Osteoporose wurde häufiger ein Diabetes mellitus festgestellt.

Peripheres Blutbild (Tab. 60):

Peripheres Blutbild	mit rad. OP	ohne rad. OP
normal	74,5 %	31,8 %
Anämie	14,6 %	20,0 %
Leukozytopenie	1,1 %	8,2 %
Thrombozytopenie	1,1 %	4,1 %
Ery- + Leukozytopenie	0,7 %	8,2 %
Ery- + Thrombozytop.	1,8 %	4,1 %
Leuko- + Thrombozytop.	0,7 %	5,3 %
Panzytopenie	5,5 %	18,3 %
	100,0 %	100,0 %

Die Ergebnisse entsprechen dem Resultat von Tab. 59:
In Fällen mit radiologischer Osteoporose liegen die Blutwerte häufiger im Normbereich.
Periphere Zytopenien (v.a. Panzytopenien) sind in der Gruppe ohne radiologische Osteoporose wesentlich häufiger.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tab. 61):

BKS	mit rad. OP	ohne rad. OP
normal (1. Wert bis 10)	33,5 %	24,0 %
beschleunigt (bis 50)	42,0 %	40,5 %
sehr beschleunigt (über 50)	24,5 %	35,5 %
	100,0 %	100,0 %

In Fällen ohne radiologische Osteoporose war die BKS häufiger beschleunigt.

Biochemische Befunde (Tab. 62):

Serumparameter	mit rad. OP	ohne rad. OP
Alk. Phosphatase		
normal	63,3 %	81,2 %
erhöht	36,7 %	18,8 %
Calcium		
erniedrigt	14,1 %	3,8 %
normal	82,6 %	89,4 %
erhöht	3,3 %	6,8 %

	mit rad. OP	ohne rad. OP
Phosphat		
erniedrigt	10,5 %	4,2 %
normal	67,9 %	76,4 %
erhöht	21,6 %	19,4 %

Bei radiologischer Osteoporose ist die alkalische Phosphatase/Serum häufiger erhöht, die Serumwerte von Calcium und Phosphat sind häufiger erniedrigt. Hypercalcämie ist in der radiologisch negativen Gruppe häufiger.

3.2. Histologische Befunde

Haupt- und Nebendiagnosen (Tab. 63):

Diagnose	mit rad. OP	Spo-Vol. % (MW)
Osteopenie	100,0 %	11,9 Vol. %
partielle MA	33,6 %	10,5 Vol. %
subtotale MA	11,0 %	11,8 Vol. %
totale MA	5,7 %	12,3 Vol. %
	ohne rad. OP	Spo-Vol. % (MW)
Osteopenie	100,0 %	13,5 Vol. %
partielle MA	44,4 %	13,8 Vol. %
subtotale MA	27,2 %	13,6 Vol. %
totale MA	8,9 %	13,0 Vol. %

In Fällen ohne radiologisch manifeste Osteoporose wurde häufiger eine Markatrophie diagnostiziert.

Knochengewebe:

Art der Knochenrarefizierung (Tab. 64):

Art der Rarefizierung	mit rad. OP	ohne rad. OP
ungleichmäßig	61,9 %	55,1 %
gleichmäßig	23,2 %	31,8 %
hypertrophierend	14,9 %	13,1 %
	100,0 %	100,0 %

In Fällen mit radiologischer Osteoporose liegt häufiger eine ungleichmäßige oder hypertrophierende und seltener eine gleichmäßige Art der Spongiosararefizierung vor.

Knochenzellen (Tab. 65):

Vermehrung von	mit rad. OP	ohne rad. OP
Osteoblasten	59,4 %	59,9 %
Osteoklasten	7,1 %	5,2 %
Osteoblasten + Osteoklasten	7,4 %	8,7 %
keine Knochenzell- vermehrung	26,1 %	26,2 %
	100,0 %	100,0 %

Abgesehen von einer deutlicheren Osteoklasie in Fällen mit radiologischer Osteoporose, lassen beide Gruppen keine Unterschiede in der Aktivität der Knochenzellen erkennen.

Hämatopoiese (Tab. 66 und 67):

Zellreihe	mit rad. OP	ohne rad. OP
Erythrozytopoiese-Menge		
- stark vermindert	11,0 %	21,1 %
- vermindert	61,1 %	64,3 %
- normal	26,5 %	12,3 %
- erhöht	1,4 %	2,3 %
Granulozytopoiese-Menge		
- stark vermindert	15,2 %	30,4 %
- vermindert	58,3 %	51,5 %
- normal	23,3 %	15,2 %
- erhöht	3,2 %	2,9 %
Megakaryozytopoiese-Menge		
- stark vermindert	13,4 %	33,3 %
- vermindert	48,1 %	39,2 %
- normal	35,7 %	25,2 %
- erhöht	2,8 %	2,3 %
Eosinophilen-Menge		
- vermindert	8,9 %	12,3 %
- normal	61,7 %	57,9 %
- erhöht	28,7 %	26,9 %
- stark erhöht	0,7 %	2,9 %

	mit rad. OP	ohne rad. OP
Erythrozytopoiese-Reife		
- nicht beurteilbar	2,5 %	3,5 %
- normal	57,6 %	31,5 %
- unreif	38,5 %	57,4 %
- sehr unreif	1,4 %	7,6 %
Granulozytopoiese-Reife		
- nicht beurteilbar	2,5 %	4,7 %
- normal	66,8 %	46,8 %
- unreif	29,0 %	40,4 %
- sehr unreif	1,8 %	8,2 %
Megakaryozytopoiese-Reife		
- nicht beurteilbar	3,9 %	14,0 %
- normal	72,8 %	60,2 %
- unreif	21,2 %	22,8 %
- sehr unreif	2,1 %	2,9 %

In Fällen ohne radiologisch manifeste Osteoporose sind Erythro-, Granulo- und Megakaryozytopoiese häufiger und stärker vermindert, sowie häufiger und ausgeprägter reifungsgehemmt.

Andere_Knochenmarkszellen (Tab. 68):

Vermehrung von Entzündungszellen	mit rad. OP	ohne rad. OP
Plasmazellen	51,3 %	57,5 %
Mastzellen	25,5 %	33,1 %
mononukl. phag. System	25,1 %	39,5 %
Siderinspeicherzellen	30,8 %	43,6 %
Lymphzellinfiltrate	20,8 %	32,6 %

Eine Vermehrung von Entzündungszellen findet sich häufiger in Fällen ohne radiologische Osteoporose.

Speicher- und Phagozytose-Zellen (Tab. 69):

Speicherzellen	mit rad. OP	ohne rad. OP
Siderophagen	30,8 %	43,6 %
Nukleophagen	20,0 %	11,6 %
Lipomakrophagen	16,3 %	33,1 %
andere	0,4 %	1,7 %
keine	32,5 %	10,0 %
	100,0 %	100,0 %

Vermehrte Siderinspeicherung und Lipomakrophagen sind in Fällen ohne radiologische Osteoporose häufiger, Nukleophagen seltener.

Interstitieller Markraum (Tab. 70):

Interstitium	mit rad. OP	ohne rad. OP
normal	29,3 %	21,6 %
proteinreiches Ödem	66,5 %	68,4 %
serös durchtränkt	4,2 %	9,4 %
fibrinoide Nekrose	-	0,6 %
	100,0 %	100,0 %

Die Gruppe ohne radiologische Osteoporose weist häufiger eine seröse oder ödematöse Entzündungsreaktion des interstitiellen Markraumes auf.

Blutgefäße (Tab. 71)

Gefäße	mit rad. OP	ohne rad. OP
Arterien und Arteriolen		
- normal	37,5 %	42,6 %
- Endothelverquellung	52,3 %	39,8 %
- Adventitiafibrose	9,9 %	16,4 %
- nekrotisch	0,4 %	1,2 %
Kapillaren		
- normal	47,0 %	34,5 %
- Endothelverquellung	51,9 %	63,2 %
- nekrotisch	1,1 %	2,3 %
Sinus		
- normal	33,6 %	18,1 %
- Endotheldissoziation	54,8 %	70,8 %
- Wandektasie	11,7 %	11,1 %

Die in beiden Gruppen auftretenden Kapillar- und Sinusveränderungen sind häufiger in Fällen ohne radiologische Osteoporose; das Umgekehrte gilt für die Veränderungen an Arterien und Arteriolen.

Fettgewebe (Tab. 72):

Fettlokalisation	mit rad. OP	ohne rad. OP
diffus	60,0 %	63,4 %
herdförmig	36,4 %	24,4 %
peritrabekulär	0,4 %	0,6 %
Mischformen	3,2 %	11,6 %
	100,0 %	100,0 %

In Fällen mit radiologischer Osteoporose überwiegt die herdförmige Fettgewebsvermehrung, während in der Gruppe ohne radiologische Osteoporose diffuse Fettlokalisation und Mischformen häufiger vorkommen.

3.3. Morphometrie (Tab. 73):

Während die Volumina von Spongiosa und Osteoid auf die Gesamtfläche bezogen sind, wurde die Summe der übrigen Markanteile gleich 100 % gesetzt, um eine bessere Vergleichbarkeit der Anteile an Fettgewebe und Zellmark zu erhalten.

	mit rad. OP	ohne rad. OP
Spongiosa	11,9 Vol. %	13,5 Vol. %
Osteoid	1,3 Vol. %	1,4 Vol. %

	mit rad. OP	ohne rad. OP
Zellmark	32,5 Vol. %	24,1 Vol. %
Fettgewebe	60,1 Vol. %	64,1 Vol. %
Sinus	3,3 Vol. %	3,3 Vol. %
Bälkchen-Sinus	0,4 Vol. %	0,4 Vol. %
Ödem	3,7 Vol. %	8,1 Vol. %
	100,0 Vol. %	100,0 Vol. %

Der Volumenanteil an Spongiosa war in Fällen mit radiologischer Osteoporose stärker reduziert, in der Gruppe ohne radiologische Osteoporose fand sich weniger Zellmark und mehr Ödem.

Der Fettgewebsanteil war in der zweiten Gruppe geringfügig höher.

3.4. Statistische Signifikanzprüfung

In den Tabellen 74 und 75 werden statistisch signifikante Beziehungen klinischer und histologischer Befunde zu der radiologischen Diagnose einer Osteoporose zusammengefaßt.

Radiologische Osteoporose korreliert mit (klassifizierte Merkmale)	p-Wert (χ^2 -Test)
a) klinisch	
männlichem Geschlecht	0,016
höheren Blutzellzahlen	0,001
Erhöhung der alkalischen Phosphatase	0,001
erniedrigtem Serumcalcium	0,003

b) histologisch	
vermehrter	
- Erythrozyten-Reife	0,001
- Granulozyten-Reife	0,001
- Granulozyten-Menge	0,001
- Megakaryozyten-Menge	0,001
häufigeren Arterienschäden	0,019
verminderter Häufigkeit von	
- Sinusschäden	0,001
- Kapillarschäden	0,009
- Lymphzellinfiltraten	0,007
- Siderineinlagerungen	0,007
- Kernphagozytose	0,001
- Zellen d. mononukl. phagozyt. Systems	0,001
herdförmiger Fettvermehrung	0,001
ungleichmäßiger Knochenstruktur	0,006

Radiologische Osteoporose korreliert mit (unklassifizierte Merkmale)	p-Wert (beidseit. t-Test)
---	---------------------------------

a) klinisch	
jüngerem Lebensalter	0,05

b) morphometrisch	
Spongiosa-Vol. % - Verminderung	0,05
Zellmark-Vol. % - Vermehrung	0,05
Ödem-Vol. % - Verminderung	0,05

3.5. Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von
radiologischer Osteoporose bei Osteopenie mit kli-
nischen und histologischen Merkmalen (Tab. 76)

Gesamtkollektiv

Einteilung in zwei Gruppen

- Fälle mit radiologisch manifester OP (n = 283)
- Fälle ohne radiologisch manifeste OP (n = 172)

→ klinisch

radiologisch manifeste Osteoporose korreliert mit

- niedrigerem Lebensalter
- häufiger normalen Blutwerten, d.h. weniger (Pan)zytopenien
- häufiger erhöhter alkalischer Phosphatase
- erniedrigtem Calcium

→ histologisch

radiologisch manifeste Osteoporose korreliert mit

- weniger ödematösen Markveränderungen
- weniger Entzündungszellen
- häufiger normaler Hämatopoiese in Menge und Reife
- weniger Gefäßveränderungen
- häufiger ungleichmäßiger Knochenstruktur
- häufiger herdförmiger Fettvermehrung

→ morphometrisch

radiologisch manifeste Osteoporose korreliert mit

- Verminderung von Spongiosa
- Vermehrung von Zellmark
- Verminderung von Fettgewebe
- Verminderung von Ödem

4. Die Bedeutung der Markatrophie bei Osteopenie

Um die Beziehungen der Markatrophie, die in 59,6 % der Fälle die Osteopenie begleitete, zu verschiedenen klinischen und histologischen Merkmalen zu prüfen, wurde das Gesamtkollektiv unterteilt wie folgt:

1. Gruppe: totale und subtotale Markatrophie
0 - 10 Vol. % Zellmark (n = 104)
2. Gruppe: partielle Markatrophie
11 - 30 Vol. % Zellmark (n = 167)
3. Gruppe: normales Zellmark
mehr als 30 Vol. % (n = 184)

4.1. Klinische Befunde

Alters- und Geschlechtsverteilung (Tab. 77):

Das durchschnittliche Alter in Gruppe 1 betrug 53,1 Jahre, in Gruppe 2 58,2 Jahre und in Gruppe 3 ebenfalls 58,2 Jahre.

Es waren also vorwiegend jüngere Menschen von ausgeprägtem Schwund an Zellmark betroffen.

Geschlecht	Zellmark	
	0 - 9 Vol. %	11 - 30 Vol. %
Frauen	52,9 % (MW/Spongiosa 12,4 Vol. %)	59,3 % (MW/Spongiosa 12,5 Vol. %)
Männer	47,1 % (MW/Spongiosa 12,2 Vol. %)	40,7 % (MW/Spongiosa 12,7 Vol. %)
	100,0 %	100,0 %

Geschlecht	Zellmark
	Über 30 Vol. %
Frauen	64,7 % (MW/Spongiosa 12,4 Vol. %)
Männer	35,3 % (MW/Spongiosa 12,6 Vol. %)
	100,0 %

Je ausgeprägter der Schwund an Zellmark, desto mehr Männer waren betroffen.

Vorgeschichte:

Klinische Diagnosen (Tab. 78):

Diagnose	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Osteoporose	41,4 %	53,9 %	78,8 %
Aplastische Anämie	38,5 %	9,0 %	1,1 %
Übrige Anämien	16,4 %	22,2 %	7,1 %
Thrombopenie	8,7 %	4,8 %	0,0 %
Agranulozytose	1,0 %	0,0 %	0,0 %
Leberschaden	7,7 %	6,0 %	8,2 %
Diabetes mell.	1,9 %	4,8 %	7,1 %

Mit zunehmendem Schweregrad der Markatrophie wurde seltener die Diagnose "Osteoporose" gestellt, während zytopenische Krankheitsbilder in gleichem Maße häufiger diagnostiziert wurden.

Klinische Leitbefunde (Tab. 79):

Leitbefund	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Blutbild/Diff. BB- Veränderung	62,5 %	43,7 %	7,6 %
Röntgen/Skelett- Veränderung	22,1 %	40,0 %	73,9 %
BKS-Erhöhung	6,7 %	7,8 %	8,2 %
Knochenmarkshisto- logie-Veränderung	2,9 %	1,2 %	0,0 %
Sternalpunktion- Veränderung	1,0 %	0,6 %	0,5 %
keiner	4,8 %	6,7 %	9,8 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Dem Ergebnis von Tabelle 79 entsprechend, führten bei schwerer Markatrophie Blutbefunde häufiger zur Entnahme einer Beckenkammbiopsie, in Fällen ohne Markatrophie war die Röntgenaufnahme des Skeletts wichtigster Leitbefund.

Leitsymptome (Tab. 80):

Leitsymptome	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Knochenschmerzen	23,3 %	29,1 %	57,9 %
Anämie/Schwäche	21,4 %	17,6 %	3,3 %
Inappetenz	13,6 %	13,3 %	7,1 %
Spontanfrakturen	2,9 %	6,7 %	9,8 %
Leukozytopenie	7,8 %	4,2 %	0,5 %
Thrombozytopenie	20,4 %	9,7 %	0,0 %

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Fieber	1,9 %	1,8 %	0,5 %
keine	8,7 %	17,6 %	20,6 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Je ausgeprägter die Markatrophie war, desto häufiger traten auf Blutbildveränderungen beruhende Symptome wie Anämie/Schwäche, Leukozytopenie/Infekte und Thrombozytopenie/Blutungen in den Vordergrund; das Umgekehrte galt für die Knochenschmerzen.

Hepatosplenomegalie (Tab. 81):

vergrößertes Organ	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Leber	34,0 %	31,2 %	27,9 %
Milz	3,1 %	1,9 %	2,4 %

Die Leber war in Fällen mit schwerer Markatrophie häufiger vergrößert.

Röntgenbefund/Skelett (Tab. 82):

Röntgenbefund	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
normal	54,3 %	45,5 %	21,2 %
Osteoporose	40,8 %	45,5 %	66,3 %
Spontanfrakturen	4,9 %	9,0 %	12,5 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Der Röntgenbefund am Skelett war in Über der Hälfte der Fälle mit schwerer Markatrophie normal, Osteoporose und Spontanfrakturen nahmen mit abnehmendem Schweregrad der Markatrophie an Häufigkeit zu.

Blutbefunde (Tab. 83 und 84):

Blutkörperchen-Mittelwerte	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Erythrozyten	$3,3 \cdot 10^6/\mu\text{l}$	$3,8 \cdot 10^6/\mu\text{l}$	$4,4 \cdot 10^6/\mu\text{l}$
Leukozyten	4500/ μl	6100/ μl	6700/ μl
Thrombozyten	132000/ μl	189000/ μl	219000/ μl

Die Mittelwerte entsprechen dem Grad der Markatrophie.

Blutzytopenie % der Gruppe	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
normal	29,8 %	51,3 %	80,8 %
Anämie	14,4 %	20,7 %	14,1 %
Leukozytopenie	5,8 %	5,5 %	1,1 %
Thrombozytopenie	1,9 %	3,7 %	1,1 %
Anämie + Leukozytopenie	4,8 %	4,9 %	1,7 %
Anämie + Thrombozytopenie	5,8 %	3,0 %	0,6 %
Leukozytopenie + Thrombozytopenie	6,7 %	2,4 %	0,0 %
Panzytopenie	30,8 %	8,5 %	0,6 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Schweregrad der Markatrophie und der Häufigkeit zytopenischer Störungen des peripheren Blutbildes, v.a. der Panzytopenie.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tab. 85):

BKS	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
normal (bis 10)	18,6 %	28,9 %	36,8 %
beschleunigt (10 - 50)	44,3 %	44,0 %	38,0 %
stark beschleunigt (Über 50)	37,1 %	27,1 %	25,2 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Die BKS war in Fällen mit totaler und subtotaler Markatrophie häufiger beschleunigt als bei normalem Zellmark.

Biochemische Befunde (Tab. 86):

Serumparameter	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Bilirubin			
- normal	73,6 %	85,7 %	83,9 %
- erhöht	26,4 %	14,3 %	16,1 %
Transaminasen			
- normal	78,1 %	84,3 %	89,6 %
- erhöht	21,9 %	15,7 %	10,4 %

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Eisen			
- erniedrigt	21,2 %	41,7 %	40,0 %
- normal	33,8 %	32,5 %	52,2 %
- erhöht	45,1 %	25,8 %	7,8 %
Kreatinin			
- normal	92,9 %	85,8 %	90,0 %
- erhöht	7,1 %	14,2 %	10,0 %
Phosphat			
- erniedrigt	2,5 %	8,1 %	11,2 %
- normal	72,5 %	80,2 %	60,0 %
- erhöht	25,0 %	11,6 %	28,7 %

Bilirubin, Transaminasen und Serumeisen waren mit zunehmendem Schweregrad der Markatrophie häufiger erhöht, Kreatinin und Phosphat seltener. Für alkalische Phosphatase und Serumcalcium zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

4.2. Histologische Befunde

Diagnosen (Tab. 87):

Diagnose	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Osteopenie	100 %	100 %	100 %
partielle MA	-	100 % (MW/Spo. 12,6 Vol. %)	-
subtotale MA	72,1 % (MW/Spo. 12,1 Vol. %)	-	-
totale MA	27,9 % (MW/Spo. 12,4 Vol. %)	-	-

Die semiquantitativ beurteilten Zellmark-Mengen stimmten mit den morphometrischen Mittelwerten gut überein.

Knochengewebe:

Art der Knochenrarefizierung (Tab. 88):

Art der Rarefi- zierung	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. % st
ungleichmäßig	66,2 %	56,9 %	52,8 %
gleichmäßig	23,2 %	30,5 %	32,4 %
hypertrophierend	10,6 %	12,6 %	14,8 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Bei schwerer Markatrophie lag häufiger eine ungleichmäßige Rarefizierung der Spongiosa vor.

Knochenzellen (Tab. 89):

Vermehrung von	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Osteoblasten	4,8 %	7,1 %	10,3 %
Osteoklasten	5,8 %	6,0 %	7,1 %
Osteoblasten + Osteoklasten	26,0 %	29,1 %	23,4 %
keine Vermehrung	63,4 %	56,8 %	59,2 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Es lag in allen drei Gruppen eine Aktivitätssteigerung der Osteoblasten und/oder Osteoklasten in über 40 % der Fälle vor, zwischen den einzelnen Gruppen bestanden keine nennenswerten Unterschiede.

Hämatopoiese (Menge Tab. 90; Reife Tab. 91):

Zellart	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Erythrozytopoiese-Menge			
- stark vermind.	57,7 %	3,6 %	1,1 %
- vermindert	42,3 %	91,6 %	46,7 %
- normal	0,0 %	3,6 %	49,8 %
- erhöht	1,8 %	0,3 %	2,4 %

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Granulozytopoiese-Menge			
- stark vermind.	75,7 %	9,7 %	1,2 %
- vermindert	24,3 %	85,5 %	50,3 %
- normal	0,0 %	4,2 %	46,3 %
- erhöht	0,0 %	0,6 %	2,3 %
Megakaryozytopoiese-Menge			
- stark vermind.	76,9 %	9,5 %	0,0 %
- vermindert	23,1 %	70,7 %	33,2 %
- normal	0,0 %	19,2 %	60,9 %
- erhöht	0,0 %	0,6 %	6,0 %
Eosinophilen-Menge			
- vermindert	37,5 %	3,6 %	0,5 %
- normal	47,1 %	64,1 %	64,5 %
- erhöht	15,4 %	28,1 %	35,0 %
- stark erhöht	0,0 %	4,2 %	0,0 %

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Erythrozytopoiese-Reife			
- nicht beurteilbar	12,5 %	0,0 %	0,0 %
- normal	25,0 %	43,1 %	64,7 %
- unreif	51,0 %	54,5 %	34,8 %
- sehr unreif	11,5 %	2,4 %	0,5 %

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Granulozytopoiese-Reife			
- nicht beurteilbar	14,4 %	0,0 %	0,0 %
- normal	20,1 %	59,4 %	77,0 %
- unreif	44,2 %	38,3 %	22,3 %
- sehr unreif	21,3 %	2,3 %	0,7 %
Megakaryozytopoiese-Reife			
- nicht beurteilbar	31,7 %	1,8 %	0,0 %
- normal	36,5 %	74,9 %	79,3 %
- unreif	24,0 %	21,6 %	20,7 %
- sehr unreif	7,7 %	1,8 %	0,0 %

Definitionsgemäß nahm die Menge der Hämatopoiese parallel zur Zellmarkminderung ab. Dabei waren alle drei Reihen gleichermaßen betroffen. Die eosinophilen Granulozyten waren umso häufiger erhöht, je normaler das Zellmark war.

Auch die Reifungshemmung aller drei Reihen der Hämatopoiese zeigte eine starke Korrelation mit der Abnahme des Volumenanteils an Zellmark.

Andere Knochenmarkszellen (Tab. 92 und 93):

Vermehrung von	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Plasmazellen	55,7 %	58,7 %	48,3 %
Mastzellen	37,5 %	32,3 %	19,6 %
Eosinophilen	15,4 %	32,3 %	35,0 %
mononukl. phago- zyt. System	43,3 %	37,7 %	19,0 %
Lymphzellinfil- trate	33,7 %	28,7 %	17,4 %
Russell-körper- chen	18,3 %	41,9 %	42,4 %

Speicherung und Phagozytose in Histiozyten	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
keine	11,1 %	14,8 %	21,2 %
Siderophagen	36,5 %	41,3 %	48,9 %
Lipomakrophagen	49,5 %	25,0 %	6,5 %
Nukleophagen	2,9 %	18,9 %	23,4 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Je schwererwiegend die Reduktion von Zellmark, desto zahlreicher traten Mastzellen, Makrophagen und Lymphzellinfiltrate auf.

Eine umgekehrte Korrelation zeigt sich bei Russell-körperchen, Siderinspeicherzellen und Nukleophagen.

Interstitieller Markraum:

Marködem (Tab. 94):

Interstitium	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
normal	15,3 %	23,5 %	35,4 %
proteinreiches Ödem	76,0 %	65,7 %	64,1 %
seröse Durch- tränkung	8,7 %	10,8 %	0,5 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Mit zunehmendem Schweregrad der Zellmarkreduktion fand sich häufiger ein proteinreiches interstitielles Ödem.

Markhämmorrhagie (Tab. 95):

Ausprägungsgrad	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
normal	26,0 %	26,3 %	42,9 %
erhöht	67,3 %	69,5 %	55,5 %
sehr erhöht	6,7 %	4,2 %	1,6 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

In Fällen mit Zellmarkminderung fanden sich Erythrozyten häufiger außerhalb der Kapillaren als in Normalfällen.

Blutgefäße

Arterien und Arteriolen wiesen mit zunehmendem Schweregrad häufiger normale Gefäßwände auf. Auffällig war das relativ häufigere Auftreten von subintimalen Eiweißablagerungen, hyaliner Verquellung, Adventitiafibrose und Wandnekrose in Fällen mit totaler und subtotaler Markatrophy.

Arterielle Kapillaren und Sinus (Tab. 96):

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Kapillaren			
- normal	35,6 %	34,1 %	53,8 %
- Endothel verquollen	61,5 %	64,1 %	45,7 %
- nekrotisch	2,9 %	1,8 %	0,5 %
Sinus			
- normal	16,3 %	22,2 %	39,1 %
- Endothel dissoziiert	71,2 %	68,3 %	48,4 %
- ekstatisch	12,5 %	9,6 %	12,5 %

Kapillar- und insbesondere Sinusveränderungen waren in Fällen mit Zellmarkverminderung häufiger als in Normalfällen, wobei ödematöse Veränderungen in Gruppe 2 am ausgeprägtesten waren, während sklerotische Prozesse vor allem in Gruppe 1, bei totaler und subtotaler Markatrophy vorherrschten.

Fettgewebe (Tab. 97):

Fettlokalisation	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
diffus	78,9 %	31,7 %	78,8 %
herdförmig	17,3 %	52,1 %	21,2 %
peritrabekulär	0,0 %	1,2 %	0,0 %
Mischformen	3,8 %	15,0 %	0,0 %
	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Es bestand keine lineare Beziehung zwischen der Schwere der Markatrophy und der Verteilung des Fettgewebes.

4.3. Morphometrie (Tab. 98):

Die Volumina von Spongiosa und Osteoid beziehen sich auf die Gesamtfläche, die übrigen Markanteile wurden gleich 100 % gesetzt.

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	Über 30 Vol. %
Spongiosa	12,3 Vol. %	12,6 Vol. %	12,5 Vol. %
Osteoid	1,1 Vol. %	1,2 Vol. %	1,5 Vol. %
Zellmark	5,8 Vol. %	25,4 Vol. %	46,2 Vol. %
Fettgewebe	83,7 Vol. %	63,4 Vol. %	47,6 Vol. %
Sinus	2,2 Vol. %	3,4 Vol. %	4,0 Vol. %
Bälkchen-Sinus	0,2 Vol. %	0,3 Vol. %	0,4 Vol. %
Ödem	8,1 Vol. %	7,5 Vol. %	1,8 Vol. %
	100,0 Vol. %	100,0 Vol. %	100,0 Vol. %

4.4. Statistische Signifikanzprüfung

In den Tabellen 99 und 100 werden jene Merkmale zusammengefaßt, die statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Schweregrad der Markatrophie aufwiesen.

Markatrophie korreliert mit (klassifizierte Merkmale)	p-Wert (χ^2 -Test)
a) klinisch	
peripherer Zytopenie	0,001
Blutbild als Leitbefund	0,001
Schwäche, Infekte und Blutungen als Leitsymptomen	0,001
normalem Röntgenbefund	0,001
Erhöhung des Bilirubin	0,047
Erhöhung der Transaminasen	0,039
Erhöhung des Serumeisens	0,001
erniedrigtem Serumphosphat	0,05
b) histologisch	
Verminderung der	
- Erythrozytopoiese-Menge	0,001
- Erythrozytopoiese-Reife	0,001
- Granulozytopoiese-Menge	0,001
- Granulozytopoiese-Reife	0,001
- Megakaryozytopoiese-Menge	0,001
- Megakaryozytopoiese-Reife	0,001
- Eosinophilen-Menge	0,001
- Russell-Körperchen	0,001
vermehrtem Auftreten von	
- Mastzellen	0,004
- Lymphzellinfiltraten	0,004

- Zellen des mononukl- phagozyt. Systems	0,001
- Histiophagozytose	0,001
- Interstitiellem Ödem	0,001
- Markhäorrhagie	0,005
- Arterien-schäden (v.a. Fibrose)	0,001
- Kapillarschäden	0,004
- Sinusschäden	0,001

Markatrophy korreliert mit (unklassifizierte Merkmale)	p-Wert (beidseit. t-Test)
a) klinisch	
erniedrigten Werten von	
- Hämoglobin	0,05
- Erythrozyten	0,05
- Leukozyten	0,05
- Thrombozyten	0,05
jüngeren Lebensalter	0,05
b) morphometrisch	
Fettgewebs-Vol. % - Vermehrung	0,05
Ödem-Vol. % - Vermehrung	0,05
Osteoid-Vol. % - Verminderung	0,05
Sinus-Vol. % - Verminderung	0,05

4.5. Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von
Markatrophie bei Osteopenie mit klinischen und
histologischen Merkmalen (Tab. 101)

Gesamtkollektiv (455 Patienten)

3 Gruppen, eingeteilt nach dem Schweregrad der die OP
begleitenden Markatrophie

- totale und subtotale MA, 0 - 10 Vol. % Zell-
mark (n = 104)
- partielle MA, 11 - 30 Vol. % Zell-
mark (n = 167)
- normaler Zellmarkanteil, über 30 Vol. % Zell-
mark (n = 184)

→ klinisch

Schweregrad der Markatrophie korreliert mit

- jüngerem Lebensalter
- Häufigkeit von Zytopenien im peripheren Blutbild
(v.a. Panzytopenien)
- Blutbild als häufigstem Leitbefund
- Schwäche, Infekten und Blutungen als häufigsten
Leitsymptomen
- normalem Röntgenbefund
- erhöhten Werten von Bilirubin, Transaminasen und
Serumeisen
- erniedrigten Phosphatwerten

→ histologisch

Schweregrad der Markatrophie korreliert mit

- Verminderung und Reifungshemmung der gesamten
Hämatopoiese
- Häufigkeit und Ausprägungsgrad ödematöser und
sklerotischer Gefäßwandveränderungen

- Häufigkeit und Ausprägungsgrad ödematöser und hämorrhagischer Markreaktionen
- vermehrtem Auftreten von Mastzellen, Zellen des mononukleären phagozyt. Systems und Lymphzellinfiltraten

• morphometrisch

Schweregrad der Markatrophie korreliert mit

- Vermehrung von Fettgewebe
- Vermehrung von Ödem
- Verminderung von Sinus
- Verminderung von Osteoid

5. Die Bedeutung der Blut-Zytopenie bei Osteopenie

Um die Bedeutung von Veränderungen des peripheren Blutbildes bei Osteopenie zu erfassen, wurde eine Aufteilung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen vorgenommen:

1. Gruppe: peripheres Blutbild normal (n = 268)
2. Gruppe: Mono-, Bi- oder Panzytopenie (n = 187)

Die Abgrenzung erfolgte nach den auf Seite 26 angeführten Normalwerten.

5.1. Klinische Befunde

Alters- und Geschlechtsverteilung (Tab. 102):

Das Durchschnittsalter der 1. Gruppe betrug 59,2 Jahre, das der 2. Gruppe 54,0 Jahre. Die Patienten mit einer Zytopenie im peripheren Blutbild waren also jünger. In Klammern wurden die Mittelwerte der Volumenanteile von Spongiosa und Zellmark angegeben.

Geschlecht	Blutbild normal
Frauen	59,0 % (12,1 Spo.-Vol. %, 31,2 Zel.-Vol. %)
Männer	41,0 % (12,2 Spo.-Vol. %, 28,6 Zel.-Vol. %)
	100,0 %

	Zytopenie
Frauen	61,0 % (12,9 Spo.-Vol. %, 20,2 Zel.-Vol. %)
Männer	39,0 % (13,0 Spo.-Vol. %, 15,7 Zel.-Vol. %)
	100,0 %

In der Gruppe mit Zytopenie waren mehr Frauen vertreten, die Spongiosa-Anteile lagen höher, die Zellmark-Anteile niedriger.

Vorgeschichte:

Klinische Diagnosen (Tab. 103):

Diagnose	Blutbild normal	Zytopenie
Osteoporose	79,5 %	34,2 %
Aplastische Anämie	-	30,5 %
Übrige Anämien	-	35,8 %
Thrombozytopenie	-	9,1 %
Agranulozytose	-	0,5 %
Leberschaden	6,7 %	8,0 %
Diabetes mellitus	6,7 %	2,6 %

In Fällen mit Zytopenie wurde wesentlich seltener eine Osteoporose diagnostiziert; wie die folgende Tabelle zeigt, nicht nur, weil die pathologische Veränderung des Blutbildes im Vordergrund stand.

Leitbefunde (Tab. 104):

Leitbefund	Blutbild normal	Zytopenie
Röntgen/Skelett-Veränderung	73,9 %	14,4 %
Blutbild/Diff.-Blutbild-Veränderung	4,1 %	75,4 %
BKS-Erhöhung	9,0 %	5,9 %
Knochenmarkshistologie-Veränderung	1,1 %	1,1 %

	Blutbild normal	Zytopenie
Sternalpunktion	1,1 %	0,5 %
keiner	10,8 %	2,7 %
	100,0 %	100,0 %

Bei Patienten mit Zytopenie stand der Röntgenbefund des Skeletts immerhin an der zweiten Stelle.

4,1 % der Fälle wurden trotz normalem Blutbefund biopsiert (1. Gruppe), bei grenzwertigen Blutwerten oder Störungen im Differentialblutbild.

Die anderen Befunde spielten eine untergeordnete Rolle.

Blutbefunde (Tab. 105 und 106):

Blutkörperchen	BB normal	Zytopenie
Erythrozyten	$4,5 \times 10^6/\mu l$	$3,1 \times 10^6/\mu l$
Leukozyten	7000/ μl	4600/ μl
Thrombozyten	140000/ μl	224000/ μl

Die Verteilung der Blutzell-Mittelwerte entsprach der Definition; die Thrombozytopenie fiel hinter den übrigen zytopenischen Syndromen zurück, wie die nächste Tabelle zeigt.

Das durchschnittliche Hämoglobin betrug in Gruppe 1 13,8 g %, in Gruppe 2 9,9 g %.

Peripheres Blutbild: (Zusammensetzung von Gruppe 2)

normal	-----
Anämie	39,6 %
Leukopenie	9,1 %
Thrombopenie	5,3 %
Anämie und Leukopenie	8,6 %
Anämie und Thrombopenie	6,4 %
Leukopenie und Thrombop.	5,9 %
Panzytopenie	25,1 %
	100,0 %

Anämie und Panzytopenie kamen weitaus am häufigsten vor.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tab. 107):

BKS	BB normal	Zytopenie
normal (1. Wert bis 10)	40,0 %	15,7 %
beschleunigt (10 - 50)	39,6 %	44,5 %
stark beschleunigt (über 50)	20,4 %	39,8 %
	100,0 %	100,0 %

Die Blutsenkung war in Fällen mit Zytopenie häufiger beschleunigt.

5.2. Histologische Befunde

Histologische Diagnosen (Tab. 108):

In Klammern wurden die Mittelwerte der Spongiosa-Volumina angegeben.

Diagnose	Blutbild normal	Zytopenie
Osteopenie	100 %	100 %
partielle MA	34,7 % (Spo: 11,4 Vol. %)	40,6 % (Spo: 12,7 Vol. %)
subtotale MA	7,8 % (Spo: 12,1 Vol. %)	30,5 % (Spo: 13,1 Vol. %)
totale MA	3,7 % (Spo: 12,4 Vol. %)	11,2 % (Spo: 12,9 Vol. %)

Es bestand eine ausgeprägte Korrelation zwischen peripherer Zytopenie und Markatrophie.

Knochengewebe:

Art der Knochenrarefizierung (Tab. 109):

Art der Rarefizierung	Blutbild normal	Zytopenie
ungleichmäßig	54,3 %	60,3 %
gleichmäßig	31,6 %	24,4 %
hypertrophierend	14,1 %	15,3 %
	100,0 %	100,0 %

Bei Zytopenie überwog - ähnlich wie bei Markatrophie - die ungleichmäßige Rarefizierung der Spongiosa.

Knochenzellen (Tab. 110):

Vermehrung von	Blutbild normal	Zytopenie
Osteoblasten	9,0 %	6,4 %
Osteoklasten	6,0 %	7,0 %
Osteoblasten + Osteoklasten	23,5 %	29,9 %
keine Vermehrung	61,5 %	56,7 %
	100,0 %	100,0 %

Bei Zytopenie lag etwas häufiger eine Aktivitätssteigerung der Osteoblasten und Osteoklasten vor.

Hämatopoiese (Menge Tab. 111; Reife Tab. 112):

Zellart	Blutbild normal	Zytopenie
Erythrozytopoiese-Menge		
- stark vermindert	8,2 %	24,6 %
- vermindert	63,7 %	59,9 %
- normal	26,6 %	13,4 %
- erhöht	1,5 %	2,1 %
Granulozytopoiese-Menge		
- stark vermindert	10,9 %	35,8 %
- vermindert	59,9 %	49,2 %
- normal	25,1 %	13,4 %
- erhöht	4,1 %	1,6 %

	Blutbild normal	Zytopenie
Megakaryozytopoiese-Menge		
- stark vermindert	9,0 %	38,5 %
- vermindert	48,3 %	39,0 %
- normal	39,7 %	20,3 %
- erhöht	3,0 %	2,1 %
Eosinophilen-Menge		
- vermindert	5,2 %	17,2 %
- normal	64,8 %	53,8 %
- erhöht	28,5 %	27,4 %
- stark erhöht	1,5 %	1,6 %

	Blutbild normal	Zytopenie
Erythrozytopoiese-Reife		
- nicht beurteilbar	1,1 %	5,3 %
- normal	59,2 %	31,0 %
- unreif	38,6 %	56,1 %
- sehr unreif	1,1 %	7,5 %
Granulozytopoiese-Reife		
- nicht beurteilbar	1,1 %	6,4 %
- normal	72,3 %	40,6 %
- unreif	25,8 %	43,9 %
- sehr unreif	0,8 %	9,1 %
Megakaryozytopoiese-Reife		
- nicht beurteilbar	1,9 %	16,6 %
- normal	80,5 %	49,7 %
- unreif	16,9 %	28,9 %
- sehr unreif	0,7 %	4,8 %

Wie bei der Markatrophie fand man auch bei Zytopenie häufiger eine verminderte und unreife Hämatopoiese, verglichen mit der Gruppe mit normalem peripheren Blutbild.

Andere Knochenmarkszellen (Tab. 113 und 114):

Vermehrung von	Blutbild normal	Zytopenie
Plasmazellen	45,9 %	65,2 %
Mastzellen	20,9 %	39,0 %
Eosinophilen	29,9 %	28,9 %
mononukl. phagozyt. System	21,6 %	43,3 %
Lymphzellinfiltrate	17,8 %	35,8 %

In Fällen mit Zytopenie kam es häufiger zu einem vermehrten Auftreten von Entzündungszellen.

Speicherung und Phagozytose in Histiozyten	Blutbild normal	Zytopenie
keine	35,7 %	6,4 %
Siderophagen	31,4 %	42,3 %
Lipomakrophagen	11,6 %	38,5 %
Nukleophagen	20,9 %	11,2 %
anderes Material	0,4 %	1,6 %
	100,0 %	100,0 %

Bei Zytopenie traten häufiger Phagozyten auf, insbesondere Siderinspeicherzellen und Lipomakrophagen.

Interstitieller Markraum:

Marködem (Tab. 115):

Interstitium	Blutbild normal	Zytopenie
normal	31,7 %	18,7 %
serös durchtränkt	2,6 %	10,7 %
proteinreiches Ödem	65,7 %	70,1 %
nekrotisch	-	0,5 %
	100,0 %	100,0 %

In Fällen mit Zytopenie lag häufiger eine seröse oder proteinreiche Durchtränkung des Interstitiums vor.

Markhämorrhagie (Tab. 116):

Ausprägungsgrad	Blutbild normal	Zytopenie
normal	41,0 %	21,4 %
erhöht	56,8 %	72,7 %
sehr erhöht	2,2 %	5,9 %
	100,0 %	100,0 %

In Fällen mit Zytopenie kam es häufiger zu einer Ansammlung von Erythrozytenextravasaten als in Normalfällen.

Gefäßveränderungen (Tab. 117):

Gefäße	Blutbild normal	Zytopenie
Arterien und Arteriolen		
- normal	40,3 %	38,5 %
- Endothelverquellung	51,5 %	41,7 %
- Adventitiafibrose	8,2 %	18,2 %
- Nekrose	-	1,6 %
Kapillaren		
- normal	53,7 %	26,7 %
- Endothelverquellung	45,9 %	70,1 %
- Nekrose	0,4 %	3,2 %
Sinus		
- normal	35,5 %	17,1 %
- Endotheldissoziation	52,2 %	73,3 %
- Ektasie und Wand- sklerose	12,3 %	9,6 %

Veränderungen der Knochenmarkskapillaren fanden sich in Fällen mit Zytopenie wesentlich häufiger; bei Arterien und Arteriolen standen in dieser Gruppe die fibrotisch-sklerosierenden Veränderungen im Vordergrund.

Fettgewebe (Tab. 118):

Fettverteilung	Blutbild normal	Zytopenie
diffus	59,0 %	65,3 %
herdförmig	37,6 %	23,5 %
peritrabekulär	0,4 %	0,5 %
Mischformen	3,0 %	10,7 %
	100,0 %	100,0 %

Bei Zytopenie Überwogen diffuse Anordnung des Fettgewebes und Mischformen.

5.3. Morphometrie (Tab. 119)

Die Volumina von Spongiosa und Osteoid beziehen sich auf die Gesamtfläche, die verbleibenden Knochenmarksanteile ergeben zusammen 100 %.

	Blutbild normal	Zytopenie
Spongiosa	12,1 Vol. %	12,9 Vol. %
Osteoid	1,3 Vol. %	1,3 Vol. %
Zellmark	34,8 Vol. %	21,5 Vol. %
Fettgewebe	58,3 Vol. %	66,2 Vol. %
Sinus	3,5 Vol. %	3,2 Vol. %
Bälkchen-Sinus	0,4 Vol. %	0,4 Vol. %
Ödem	3,0 Vol. %	8,7 Vol. %
	100,0 Vol. %	100,0 Vol. %

In Fällen mit Zytopenie fand man häufiger Fettgewebe und Ödem vermehrt, sowie entsprechend weniger Zellmark und Sinus, verglichen mit der Gruppe mit normalem Blutbild.

5.4. Statistische Signifikanzprüfung

In den Tabellen 120 und 121 sind alle Merkmale zusammengefaßt, die signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Ausprägung einer peripheren Zytopenie zeigten. Um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und um Erkenntnisse über die Bedeutung des Schweregrades der Zytopenie zu gewinnen, wurde die Hauptgruppe der Zytopenien in zwei Untergruppen unterteilt:

1. alle Fälle mit Mono- oder Bizytopenie (n = 131)
2. alle Fälle mit Panzytopenie (n = 56)

alle Schweregrade von Zytopenie
korrelieren mit

(klassifizierte Merkmale)

p - Wert
(χ^2 -Test)

a) klinisch

Blutbild als Leitbefund	0,001
Schwäche, Inappetenz und Blutungen als Leitsymptome	0,001
normalem Röntgenbefund	0,001
erhöhter BKS	0,001

b) histologisch

Verminderung der	
- Erythrozytopoiese-Menge	0,001
- Erythrozytopoiese-Reife	0,001
- Granulozytopoiese-Menge	0,001

- Granulozytopenie-Reife	0,001
- Megakaryozytopenie-Menge	0,001
- Megakaryozytopenie-Reife	0,001
- Eosinophilen-Menge	0,009
vermehrtem Auftreten von	
- Plasmazellen	0,001
- Mastzellen	0,001
- Makrophagen	0,001
- Lymphzellinfiltraten	0,001
- Interstitiellem Ödem	0,001
- Markhämmorrhagie	0,004
- Arterienschäden (v.a. Fibrose)	0,006
- Kapillarschäden	0,001
- Sinusschäden	0,001

alle Schweregrade von Zytopenie
korrelieren mit
(unklassifizierte Merkmale)

p - Wert
(beidseit.
t-Test)

a) klinisch

jüngerem Lebensalter

0,05

b) morphometrisch

Zellmark-Vol. % - Verminderung

0,05

Spongiosa-Vol. % - Vermehrung

0,05

Fettgewebs-Vol. % - Vermehrung

0,05

Ödem-Vol. % - Vermehrung

0,05

5.5. Zusammenfassung der statistischen Korrelationen von
Blut-Zytopenie bei Osteopenie mit klinischen und
histologischen Merkmalen (Tab. 122)

Gesamtkollektiv (455 Patienten)

↓
2 Gruppen, eingeteilt nach dem peripheren Blutbild

- Blutbild normal (n = 268)
- periphere Zytopenie (n = 187), für Signifikanzberechnungen unterteilt in
 - └─ Mono- und Bizytopenie (n = 131)
 - └─ Panzytopenie (n = 56)

└─ klinisch

Schweregrad der Zytopenie korreliert mit

- jüngerem Lebensalter
- Schwäche, Infekten und Blutungen als häufigsten Leitsymptomen
- normalem Röntgenbefund
- BKS-Erhöhung

└─ histologisch

Schweregrad der Zytopenie korreliert mit

- Verminderung und Reifungshemmung der gesamten Hämatopoiese
- Häufigkeit und Ausprägungsgrad ödematöser und hämorrhagischer Markreaktionen
- Häufigkeit und Ausprägungsgrad ödematöser und sklerotischer Gefäßwandveränderungen
- vermehrtem Auftreten von Plasmazellen, Mastzellen, Lymphzellinfiltraten und Histiophagozyten

└ morphometrisch

Schweregrad der Zytopenie korreliert mit

- Verminderung von Zellmark
- Vermehrung von Spongiosa
- Vermehrung von Fettgewebe
- Vermehrung von Ödem

6. Die quantitativen Veränderungen der Blutgefäße und Knochenstrukturen bei deutlicher Osteopenie in der Beckenkammbiopsie

6.1. Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochenzellen zum Geschlecht und Grad der radiologischen Osteoporose

Um quantitative Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen den Veränderungen der Knochenmarksgefäße und der Knochenzellaktivität einerseits, Geschlecht und radiologischer Osteoporose andererseits bei Osteopenie in der Beckenkammbiopsie zu gewinnen, wurden mit Hilfe des auf Seite 22 beschriebenen Zählverfahrens die Absolutzahlen von Arterien, Arteriolen, arteriellen Kapillaren, Sinus, Bälkchen-Sinus, bezogen auf 100 mm^2 Mark, sowie die Zahl der Osteoblasten und Osteoklasten, bezogen auf 100 mm^2 Spongiosa (sog. Osteoblasten- und Osteoklasten-Indizes) ermittelt.

Zu diesem Arbeitsgang wurden aus dem Gesamtkollektiv 100 Präparate von optimaler technischer Qualität folgendermaßen ausgewählt:

1. Gruppe: 25 Frauen mit radiologischer Osteoporose,
Durchschnittsalter 58,8 Jahre
(♀ P +)
2. Gruppe: 25 Frauen ohne radiologische Osteoporose,
Durchschnittsalter 53,6 Jahre
(♀ P -)
3. Gruppe: 25 Männer mit radiologischer Osteoporose,
Durchschnittsalter 50,3 Jahre
(♂ P +)

4. Gruppe: 25 Männer ohne radiologische Osteoporose,
Durchschnittsalter 60,0 Jahre
(♂ P -)

Zur vereinfachten Darstellung werden in der folgenden
Tabelle die oben in Klammern angeführten Abkürzungen
verwendet.

Anzahl an Gefäßen/100 mm², OB- und OK-Indizes, in Ab-
hängigkeit von Geschlecht und radiologischer Osteoporose
(Tab. 123):

	P +		P -	
	♀	♂	♀	♂
Arterien	9	8	10	10
Arteriolen	43	49	52	46
Kapillaren	157	157	209	178
Sinus	1476	1452	1522	1505
Endostale Sinus	63	52	67	69
Osteoblasten- Index	22	22	21	20
Osteoklasten- Index	11	12	12	9

Die Patienten mit radiologischer Osteoporose wiesen all-
gemein etwas weniger Blutgefäße, vor allem Kapillaren
auf; dabei waren Männer etwas deutlicher betroffen als
Frauen.

Die ermittelten Osteoblasten- und Osteoklasten-Indizes
unterschieden sich kaum.

6.2. Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochen-
zellen zum Grad der Osteopenie (Tab. 124)

	Spongiosa		
	0 - 9 Vol. %	10 - 14 Vol. %	15 - 18 Vol. %
Arterien	11	10	9
Arteriolen	50	48	43
Kapillaren	164	175	177
Sinus	1322	1494	1598
Endostale Sinus	54	65	65
Osteoblasten- Index	23	19	18
Osteoklasten- Index	12	11	11

Je schwerer die Osteopenie, desto niedriger die Zahlen der Kapillaren, Sinus und Bälkchen-Sinus.

Arterien- und Arteriolen-Zahlen verhielten sich umgekehrt, Osteoblasten- und Osteoklasten-Indizes unterschieden sich dagegen nur geringfügig.

6.3. Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochen-
zellen zum Grad der Markatrophie (Tab. 125)

Folgende Tabelle zeigt die Beziehung zwischen Anzahl der Gefäße und Ausprägungsgrad der Markatrophie, eingeteilt nach den in Kapitel 4 definierten Gruppen: (vgl. S. 83)

1. Gruppe: totale und subtotale MA, 0 - 10 Vol. % Zellmark (n = 104)

2. Gruppe: partielle MA, 11 - 30 Vol. % Zellmark
(n = 167)

3. Gruppe: normales Zellmark, über 30 Vol. % Zellmark
(n = 184)

	Zellmark		
	0 - 10 Vol. %	11 - 30 Vol. %	über 30 Vol. %
Arterien	11	14	9
Arteriolen	31	48	51
Kapillaren	131	172	187
Sinus	1248	1483	1554
Endostale Sinus	51	63	67
Osteoblasten- Index	21	20	23
Osteoklasten- Index	11	12	10

Es bestand eine starke Korrelation zwischen der Schwere der Markatrophie und der Verminderung der Anzahl von Arteriolen, arteriellen Kapillaren, Sinus und Bälkchen-Sinus.

Keine Korrelation zeigten die in normaler Anzahl vorliegenden Arterien sowie die Osteoblasten- und Osteoklasten-Indizes.

6.4. Die Beziehungen von Blutgefäß-Zahlen und Knochen-
zellen zu der Blut-Zytopenie (Tab. 126)

1. Gruppe: normales peripheres Blutbild (n = 268)
 2. Gruppe: Mono-, Bi- und Panzytopenie (n = 187)
- (siehe Seite 102)

	Blutbild normal	Zytopenie
Arterien	9	10
Arteriolen	48	45
Kapillaren	183	169
Sinus	1496	1477
Endostale Sinus	57	57
Osteoblasten-Index	22	21
Osteoklasten-Index	11	11

Auch bei Blut-Zytopenie fand sich eine geringere Anzahl von Arteriolen, Kapillaren und Sinus, wenn auch weniger ausgeprägt wie bei Markatrophie.

Osteoblasten- und Osteoklasten-Indizes unterschieden sich nicht.

6.5. Zusammenfassung der quantitativen Beziehungen der
Anzahl der Knochenmarksgefäße pro 100 mm² Mark und
der Osteoblasten- und Osteoklasten-Indizes zu ra-
diologischer Osteoporose, Geschlecht, Osteopenie,
Markatrophie und peripherer Zytopenie (Tab. 127)

Merkmal + : -	Anzahl der Kapillaren	OB-Index	OK-Index
radiologische Osteoporose	↓	↑	↑
Osteopenie	↓	↑	↑
Markatrophie	↓↓	—	—
Blut-Zytopenie	↓	—	—

6.6. Statistische Signifikanzprüfung

Innerhalb der zuvor definierten Fallgruppen (siehe Seite 117) ergaben sich folgende Korrelationen:

Korrelationen in der Gruppe P + (Tab. 128):

Weibliches Geschlecht korreliert mit Häufigkeit und Ausprägungsgrad	p-Wert (χ^2 -Test)
peripherer Zytopenien	0,002
ödematöser und hämorrhag. Markreaktionen	0,015
ödematöser und sklerotischer Arterien- wandveränderungen	0,016

Korrelationen in der Gruppe P - (Tab. 129):

Weibliches Geschlecht korreliert mit Häufigkeit und Ausprägungsgrad	p-Wert (χ^2 -Test)
peripherer Zytopenien	0,002
vermehrter Histiophagozytose	0,002
von Zellen des mononukl. phagozyt. Systems	0,001
ödematöser und sklerotischer Arterien- wandveränderungen	0,016

Männliches Geschlecht korreliert mit	p-Wert (beidseit. t-Test)
quantitativer Abnahme der Arterien und Arteriolen	0,05

Ein Vergleich von Osteopenie-Biopsien mit und ohne radiologische Osteoporose wurde bereits für das Gesamtkollektiv durchgeführt. Die Untersuchung der 100 ausgewählten Präparate lieferte keine neuen Ergebnisse. Die statistisch ermittelten Unterschiede finden sich in Kapitel 3.4. auf Seite 80/81.

7. Der Krankheitsverlauf bei Osteopenie

Von den 455 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 18 mehrmals biopsiert:

- 13 Patienten je zweimal
- 4 Patienten je dreimal
- 1 Patient je sechsmal

Die durchschnittliche Dauer des Krankheitsverlaufes betrug 4 1/2 Jahre, bei einer Spannweite von 2 Monaten bis 12 Jahren.

Das Intervall zwischen Erst- und Zweitbiopsie dauerte im Durchschnitt 1 Jahr (Spannweite: 1 Monat bis 2 1/2 Jahre), das Intervall zwischen Zweit- und Drittbiopsie 5 1/2 Jahre (Spannweite: 1 1/2 Jahre bis 9 1/2 Jahre). Einem Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Jahren sechs Beckenkambipsien entnommen.

Die beiden folgenden Tabellen (130 und 131) zeigen die Abhängigkeit der Spongiosa- und Zellmark-Volumenanteile vom zeitlichen Verlauf in Fällen mit Osteopenie.

Zur Veranschaulichung der relativen Häufigkeit in Tabelle 131 wurden die Verlaufsfälle in zwei Gruppen unterteilt:

1. Gruppe: mit radiologischer Osteoporose (n = 11)
2. Gruppe: ohne radiologische Osteoporose (n = 7)

	Vol.-Anteil (MW) erste Biopsie	Vol.-Anteil (MW) letzte Biopsie
1. Fälle mit		
Spongiosa-Abnahme +	17,6 Vol. %	11,6 Vol. %
Zellmark-Abnahme	21,9 Vol. %	8,8 Vol. %
(n = 9)		

	Vol.-Anteil (MW) erste Biopsie	Vol.-Anteil (MW) letzte Biopsie
2. Fälle mit Spongiosa-Zunahme + Zellmark-Zunahme (n = 5)	11,6 Vol. % 27,2 Vol. %	15,6 Vol. % 29,0 Vol. %
3. Fälle mit Spongiosa-Abnahme + Zellmark-Zunahme (n = 2)	11,0 Vol. % 13,5 Vol. %	8,0 Vol. % 15,5 Vol. %
4. Fälle mit Spongiosa-Zunahme + Zellmark-Abnahme (n = 2)	11,0 Vol. % 12,0 Vol. %	12,0 Vol. % 10,0 Vol. %

	mit radiolog. OP	ohne radiolog. OP
Spongiosa-Vol. %		
- Abnahme im Verlauf	54,5 %	85,7 %
- Zunahme im Verlauf	45,5 %	14,3 %
Zellmark-Vol. %		
- Abnahme im Verlauf	55,6 %	28,6 %
- Zunahme im Verlauf	44,4 %	71,4 %

In Fällen mit radiologisch manifester Osteoporose schreitet die in der Myelotomie nachweisbare Rarefizierung

der Spongiosa nur noch in knapp der Hälfte der Fälle fort. Bei der verbleibenden Hälfte verhalten sich die Volumenprozentanteile konstant oder erhöhen sich leicht. Im Gegensatz hierzu verzeichnen Fälle ohne radiologische Osteoporose wesentlich häufiger ein Fortschreiten der Spongiosareduktion. Dieses Phänomen könnte vielleicht damit erklärt werden, daß Fälle mit radiologischer Osteoporose bei einem durchschnittlichen Spongiosaanteil von 11,6 Vol. % bereits eine Art Finalstadium der Erkrankung erreicht haben, welches der Vergleichsgruppe ohne radiologischen Befund noch bevorsteht (durchschnittlich 13,9 Vol. % Spongiosa).

Allerdings war das Durchschnittsalter der Gruppe mit radiologisch manifester Osteoporose mit 55,3 Jahren nicht signifikant höher als das der Vergleichsgruppe (54,1 J.). Eine osteologische Therapie wurde lediglich in 5 Fällen mit radiologisch manifester Osteoporose durchgeführt (die Behandlung erfolgte mit Fluoriden, Vitamin D und Calcium). Ihre durchschnittliche Dauer betrug 1 Jahr.

Die Therapie führte in einem Fall zu einer klinischen Verbesserung, die sich histologisch in einer Zunahme des Spongiosa-Anteils äußerte, in den anderen Fällen blieb das Krankheitsbild unverändert oder verschlechterte sich.

8. Korrelationen der Volumenanteile von Spongiosa und Zellmark mit klinischen und histologischen Merkmalen

Die folgenden Abbildungen enthalten zweidimensionale Punktediagramme, in denen die Abhängigkeit zweier unklassifizierter Merkmale dargestellt wird.

Zur besseren Übersicht enthalten die Diagramme die y-Regressionsgerade als Ausdruck des durchschnittlichen Korrelationsverhaltens.

Als Maß des dargestellten Abhängigkeitsverhältnisses dienen die ermittelten Korrelationskoeffizienten "r":

r positiv : Zunahme von x geht mit Zunahme von y einher

r negativ : Zunahme von x geht mit Abnahme von y einher

r < 0,2 : Keine Korrelation

r 0,2 - 0,3: Mäßige Korrelation

r > 0,3 : Gute Korrelation

r > 0,5 : Sehr gute Korrelation

Mit dieser statistischen Methode können einige der in Kapitel 2 und 4 ermittelten Beziehungen von Spongiosa- und Zellmark-Volumenanteilen zu klinischen und histologischen unklassifizierten Merkmalen besonders veranschaulicht werden.

8.1. Korrelation des Spongiosa-Volumenanteils mit klinischen und histologischen Merkmalen

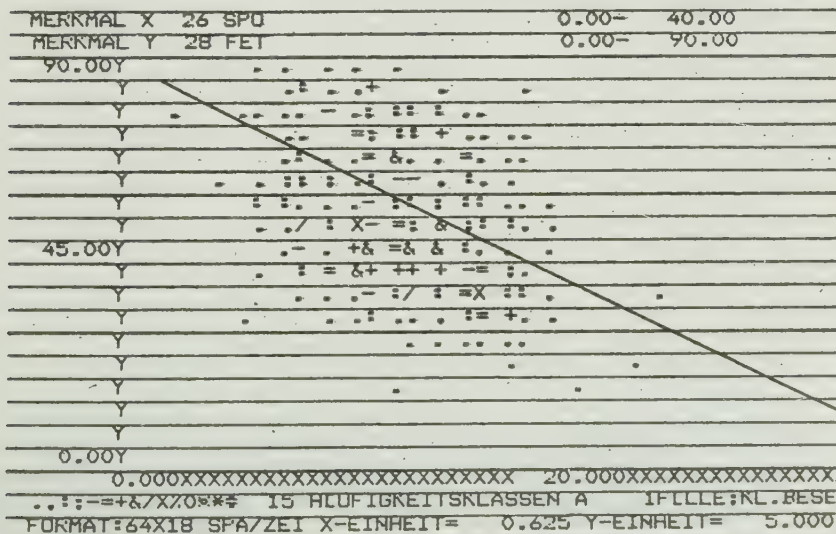
Die folgenden Abbildungen enthalten nur gute und sehr gute Korrelationen nach obiger Definition:

8.1.1. Korrelation Spongiosa-Volumen - Fettmark-Volumen

(Abb. 3)

MERKMAL X	26 SPU	0.00-	98.00
MERKMAL Y	28 FET.	0.00-	98.00
UNTERGRUPPE I:	603 SCHMBIO		SCHMBIO
FALLZAHL	INSGES.	456	
GOELTIGE FAELE		455	Y
MINIMUM		2.000	17.000
MAXIMUM		32.000	89.000
MITTELWERT		12.473	53.132
STANDARDABWEICHUNG		3.417	14.946
KORREL.KOEFF. R		-0.339	BYX= -1.481 BXY= -0.077
...BITTE MODUS WAERLEN (GRAPHIK (G), T-TEST (E)):			

gsf
GESELLSCHAFT FÜR S



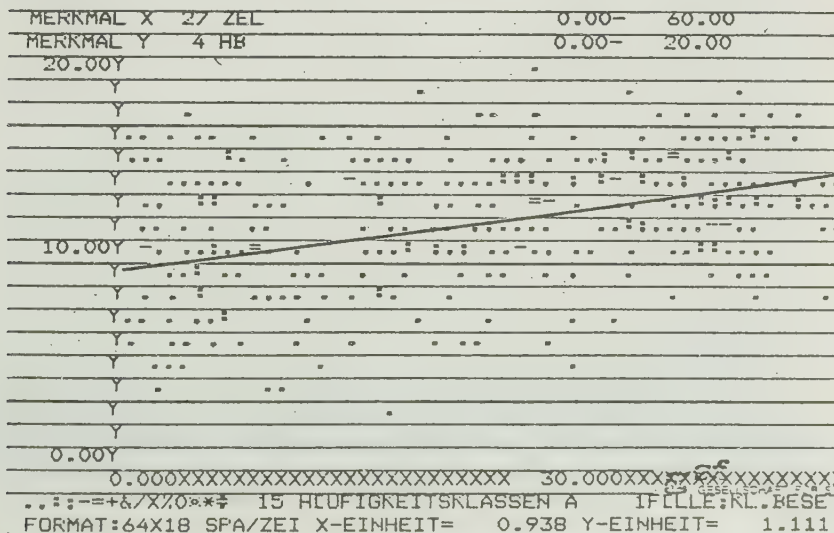
8.2. Korrelation des Zellmark-Volumenanteils mit klinischen und histologischen Merkmalen

8.2.1. Korrelation Zellmark-Volumen - Hämoglobin

(Abb. 5)

MERKMAL X	27 ZEL	0.00-	98.00
MERKMAL Y	4 HB	0.00-	98.00
UNTERGRUPPE 1:	603 SCHMBIO		SCHMBIO

FALLZAHL	INSGES.	456	
GOEKTIGE FÄLLE	454	Y	
MINIMUM	0.000	3.000	
MAXIMUM	56.000	19.000	
MITTELWERT	25.302	12.198	
STANDARDABWEICHUNG	14.369	2.888	
KORREL.KOEFF. R	0.360	BYX= 0.072	BXY= 1.789
...BITTE MODUS WÄHLEN (GRAPHIK (G), T-TEST (E)):			



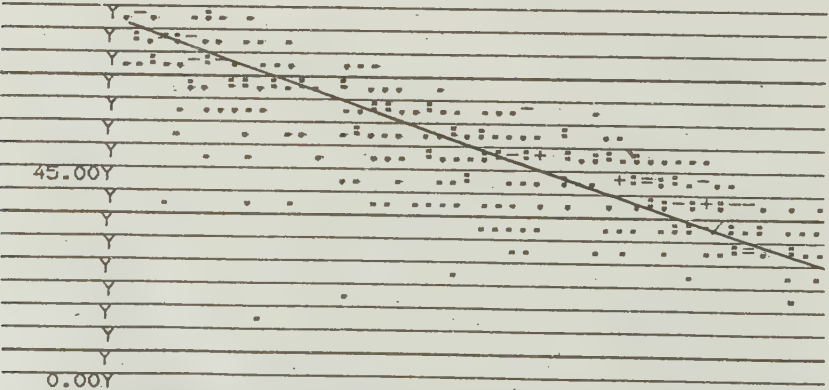
8.2.2. Korrelation Zellmark-Volumen - Fettmark-Volumen

(Abb. 6)

MERKMAL X	27 ZEL	0.00-	98.00
MERKMAL Y	28 FET	0.00-	98.00
UNTERGRUPPE 1: 603 SCHMBIU		SCHMBIU	

FALLZAHL	INSGES.	456	
GUELTIGE FAELE		455	Y
MINIMUM		0.000	17.000
MAXIMUM		56.000	89.000
MITTELWERT		25.273	53.132
STANDARDABWEICHUNG		14.367	14.946
KORREL.KOEFF. R		-0.857	BYX= -0.892 BXY= -0.824
...BITTE MODUS WAERLEN (GRAPHIK (G), T-TEST (E)):			

MERKMAL X	27 ZEL	0.00-	60.00
MERKMAL Y	28 FET	0.00-	90.00
90.00Y			



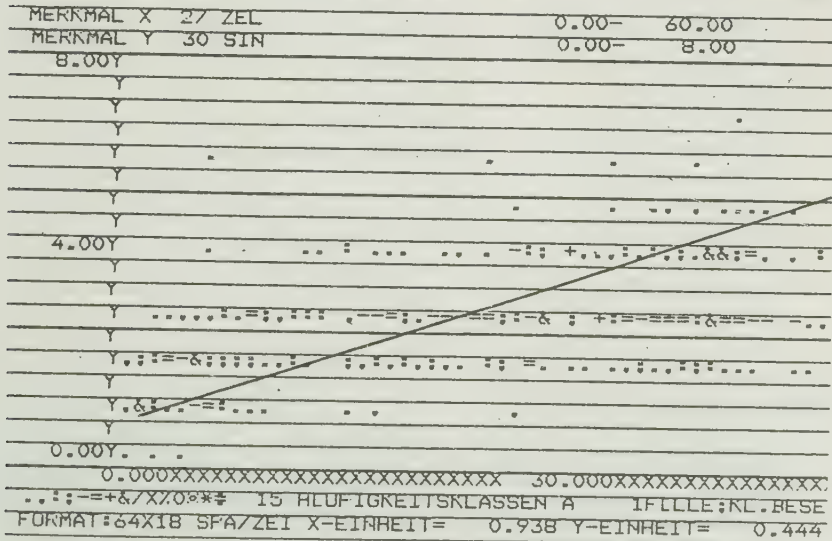
0.000XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 30.000XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 ..:::==+&/X%0**# 15 HLUEFIGKEITSKLASSEN A IFILLE:RL.BESE
 FORMAT:64X18 SFA/ZEI X-EINHEIT= 0.938 Y-EINHEIT= 5.000

8.2.3. Korrelation Zellmark-Volumen - Sinus-Volumen

(Abb. 7)

MERKMAL X	27 ZEL	0.00-	98.00
MERKMAL Y	30 SIN	0.00-	98.00
UNTERGRUPPE 1:	603 SCHMBIO		SCHMBIO

FALLZAHL	INSGES.	456	
GOELTIGE FAELE	455	Y	
MINIMUM	0.000	0.000	
MAXIMUM	56.000	7.000	
MITTELWERT	25.273	2.851	
STANDARDABWEICHUNG	14.367	1.030	
KORREL.KOEFF. R	0.548	BYX= 0.039	BYX= 7.641
...BITTE MODUS WAEHLEN (GRAPHIK (G), T-TEST (E)):			



8.2.4. Korrelation Zellmark-Volumen - Ödem-Volumen

(Abb. 8)

MERKMAL X	27 ZEL	0.00-	98.00
MERKMAL Y	31 DEU	0.00-	98.00
UNTERGRUPPE 1: 603 SCHAMBIO		SCHAMBIO	

FALLZAHL	INSGES.	456	
GUELTIGE FAELE		455	Y
MINIMUM		0.000	0.000
MAXIMUM		56.000	56.000
MITTELWERT		25.273	4.589
STANDARDABWEICHUNG		14.367	6.314
KORREL.KOEFF. R		-0.364	BYX= -0.160 BXY= -0.829
...BITTE MODUS WAEHLEN (GRAPHIK (G), I-TEST (E)):			

[illegible]

8.3. Abschließende Beurteilung der Korrelationsdiagramme

Sehr gute Korrelationen bestehen nur zwischen Zellmark-Volumen und Fettgewebs- bzw. Marksinus-Volumen, gute Korrelationen zwischen Spongiosa-Volumen und Fettgewebs-Volumen bzw. Osteoblastenindex, sowie zwischen Zellmark-Volumen und Hämoglobin bzw. Ödem-Volumen.

Nur eine mäßige Korrelation besteht zwischen den Parametern Spongiosa-Volumen, Zellmark-Volumen und Gefäßveränderungen (vgl. Kap. 2.4. und 4.4.).

9. Die Homogenität des Gesamtkollektivs

9.1. Die Bedeutung der Osteoporose-Fälle ohne deutliche Markatrophie

Um die Homogenität des untersuchten Patientengutes zu testen, wurden alle Fälle in einer Gruppe zusammengefaßt, denen nach klinischen und histologischen Kriterien eindeutig die Diagnose Osteoporose zugesprochen werden konnte.

Dabei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

1. Radiologische Osteoporose als Grundlage der Diagnose
2. Knochenschmerzen in der Vorgeschichte
3. Biopsie-Spongiosavolumen unter 15 %

Es resultierten 246 Fälle, deren unklassifizierte Merkmale den Mittelwerten des Restkollektivs (n = 209) gegenübergestellt wurden (Tab. 132):

	Osteoporose- Gruppe (n = 246)	Restkollektiv (n = 209)
Klinische Merkmale		
Alter	59 Jahre	55 Jahre
Hb	13,2 g/dl	11,9 g/dl
Leukozyten	6800/ μ l	6050/ μ l
Thrombozyten	219 000/ μ l	185 000/ μ l
Histologische Merkmale (Morphometrie/Vol. %)		
Spongiosa	11,8	13,3
Zellmark	31,5	18,3
Fettmark	49,9	56,7

(Morphometrie/Vol. %)	Osteoporose-Gruppe (n = 246)	Restkollektiv (n = 209)
Osteoid	1,3	1,3
Sinus	2,8	3,0
Ödem	2,3	7,4
Gefäßanzahl/100 mm ²	(n = 62)	(n = 38)
Arterien	9	9
Arteriolen	48	46
Kapillaren	173	178
Sinus	1499	1473
OB-Index	23	20
OK-Index	12	10

Signifikante Unterschiede fanden sich nur für die morphometrisch ermittelten Volumenprozentanteile von Zellmark und Ödem.

Die übrigen klinischen und histologischen Parameter unterschieden sich nicht signifikant von den Mittelwerten des Restkollektivs.

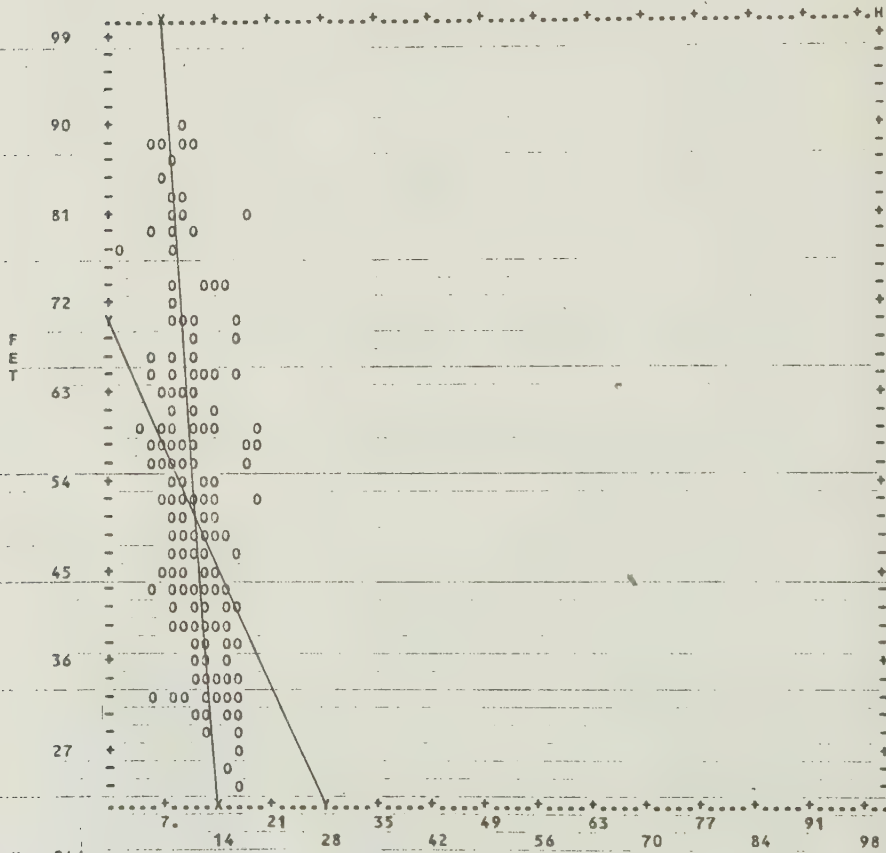
In den folgenden Abbildungen 9 bis 11 kommen die nach der Definition in Kapitel 8 statistisch signifikanten Korrelationen der morphometrischen Volumenprozentanteile von Spongiosa, Fettmark und Marksinus zur Darstellung.

Die Abbildungen 12 bis 15 enthalten die signifikanten Korrelationen der in 62 von 246 Fällen ermittelten Anzahl der Blutgefäße pro 100 mm² Mark zueinander und zum Fettmarkanteil.

Gute Korrelationen wurden für die Beziehungen von Fettmark zu Spongiosa bzw. Marksinus ermittelt.

Nur mäßige Korrelationen bestanden zwischen den Parametern Spongiosa-Volumen und Gefäßveränderungen (vgl. Kap. 8).

Korrelation Spongiosa-Volumen - Fettmark
(Abb. 9)



N = 246

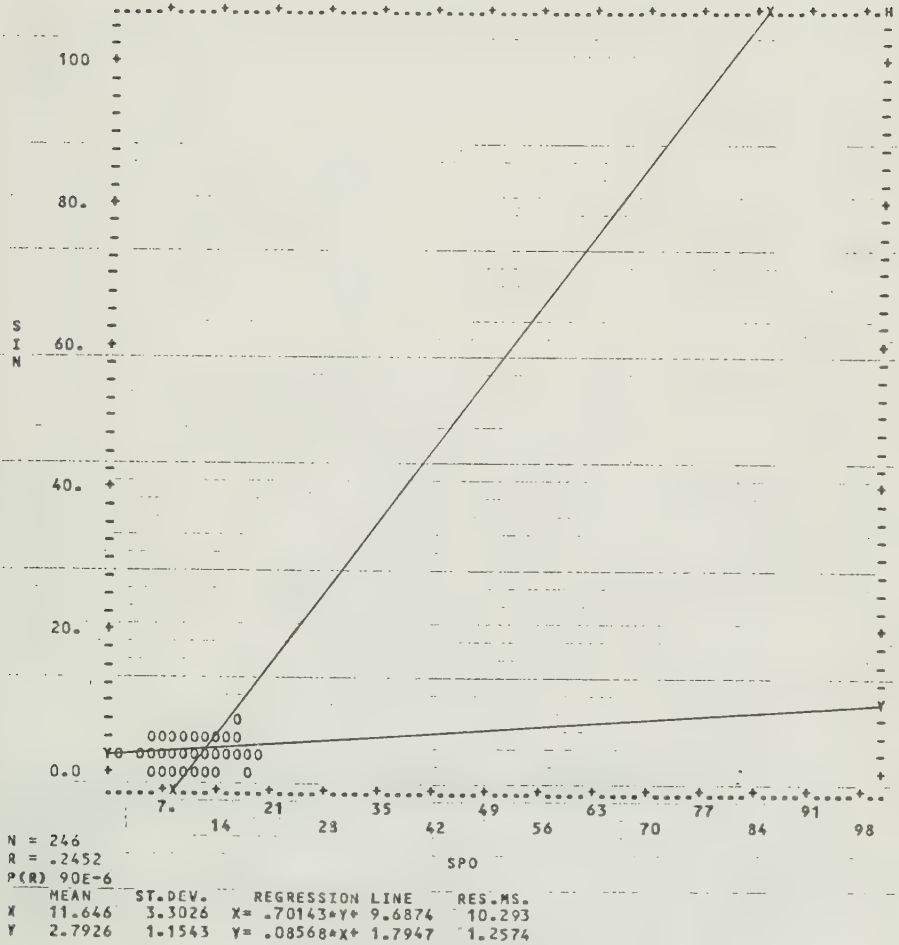
R = -.4037

P(R) 0.000

SPD

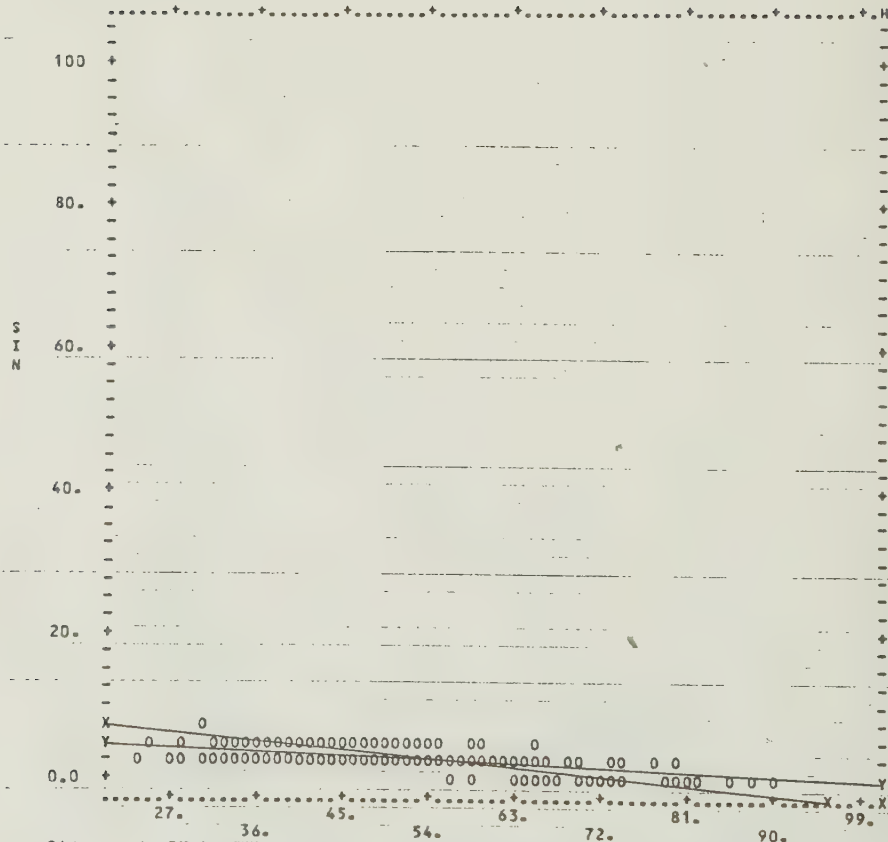
	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	11.646	3.3026	$X = -.09429 \cdot Y + 16.376$	9.1666
Y	50.166	14.141	$Y = -1.7287 \cdot X + 70.299$	168.06

Korrelation Spongiosa-Volumen - Sinus
(Abb. 10)



Korrelation Fettmark - Sinus

(Abb. 11)



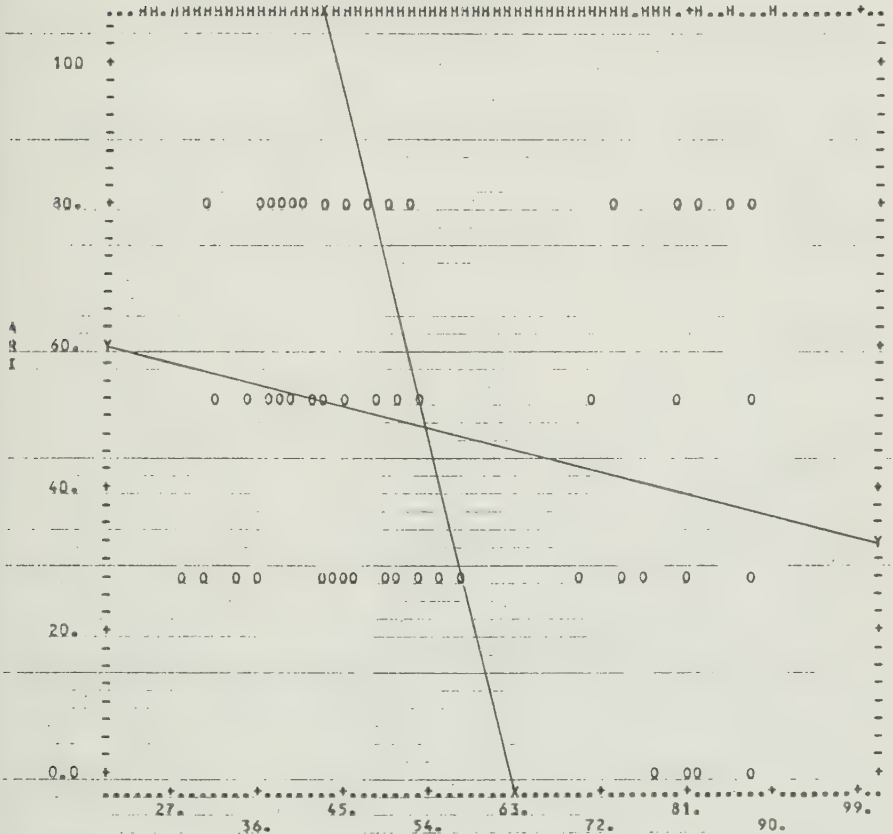
N = 246

R = -.6938

P(R) 0.000

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	50.166	14.141	$X = -8.4997 \cdot Y + 73.902$	104.14
Y	2.7926	1.1543	$Y = -.05663 \cdot X + 5.6336$	.69384

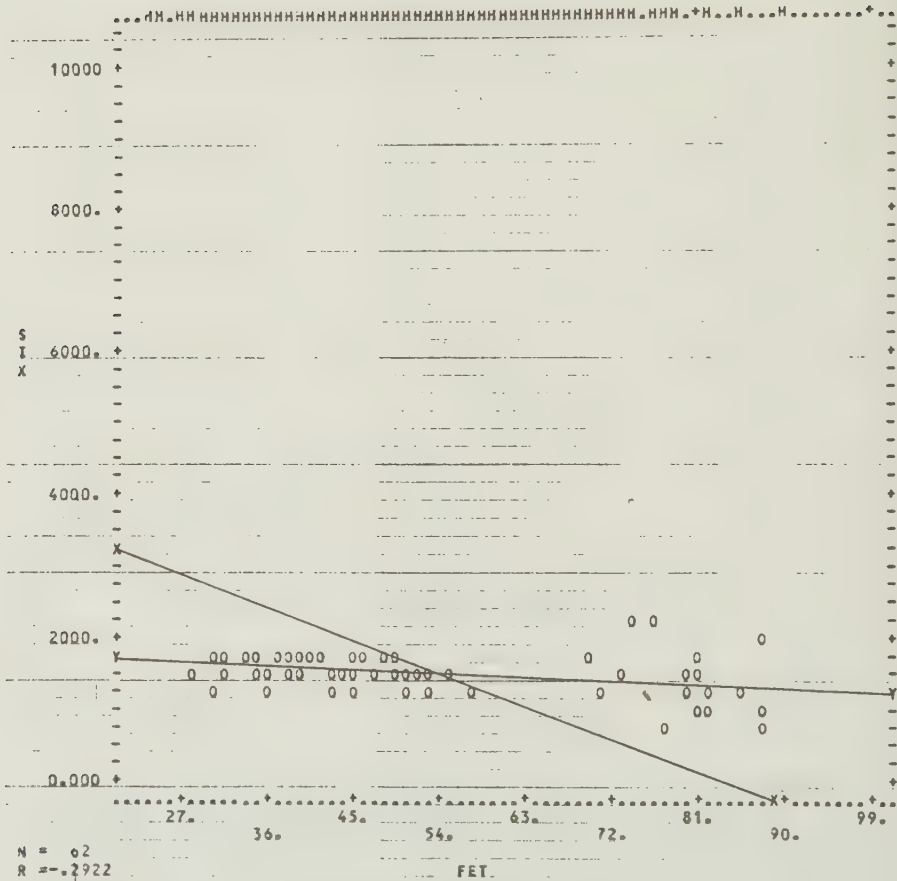
Korrelation Anzahl der Arteriolen - Fettmark
(Abb. 12)



N = 62
R = -.2521
P(R) = .0442

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	53.468	13.631	$X = -.13417 \cdot Y + 62.263$	330.47
Y	47.758	25.498	$Y = -.34496 \cdot X + 66.202$	619.00

Korrelation Anzahl der Sinus - Fettmark (Abb. 13)



N = 62

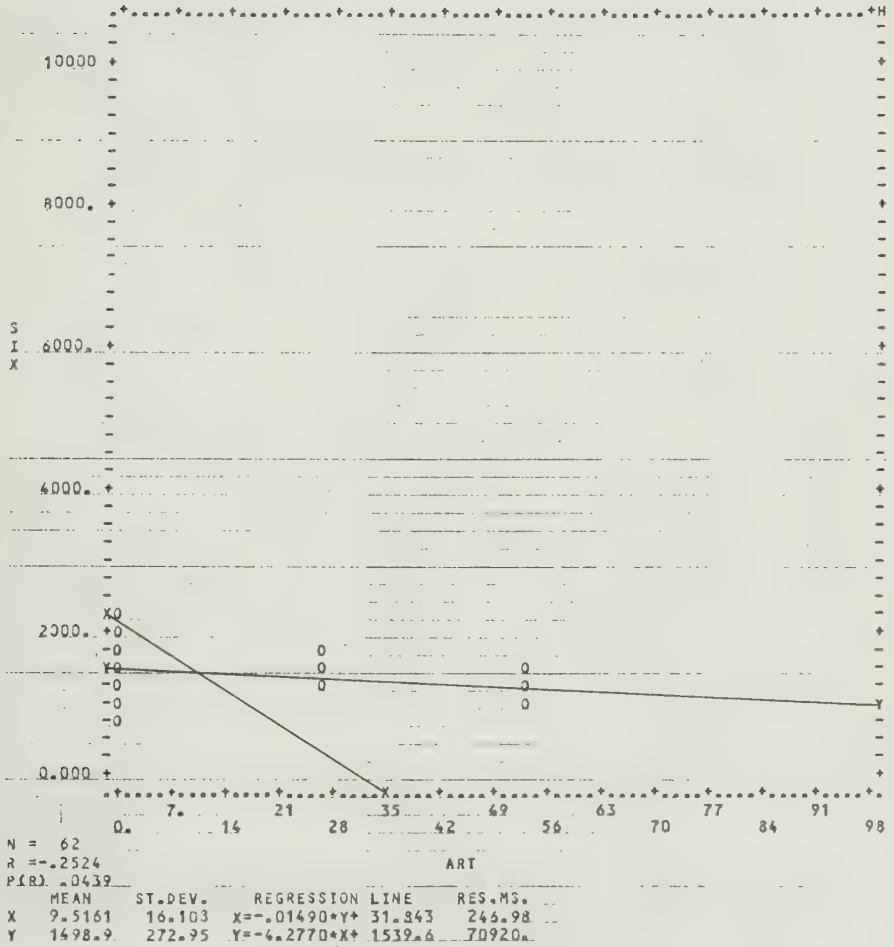
R = -0.2922

P(R) = 0.187

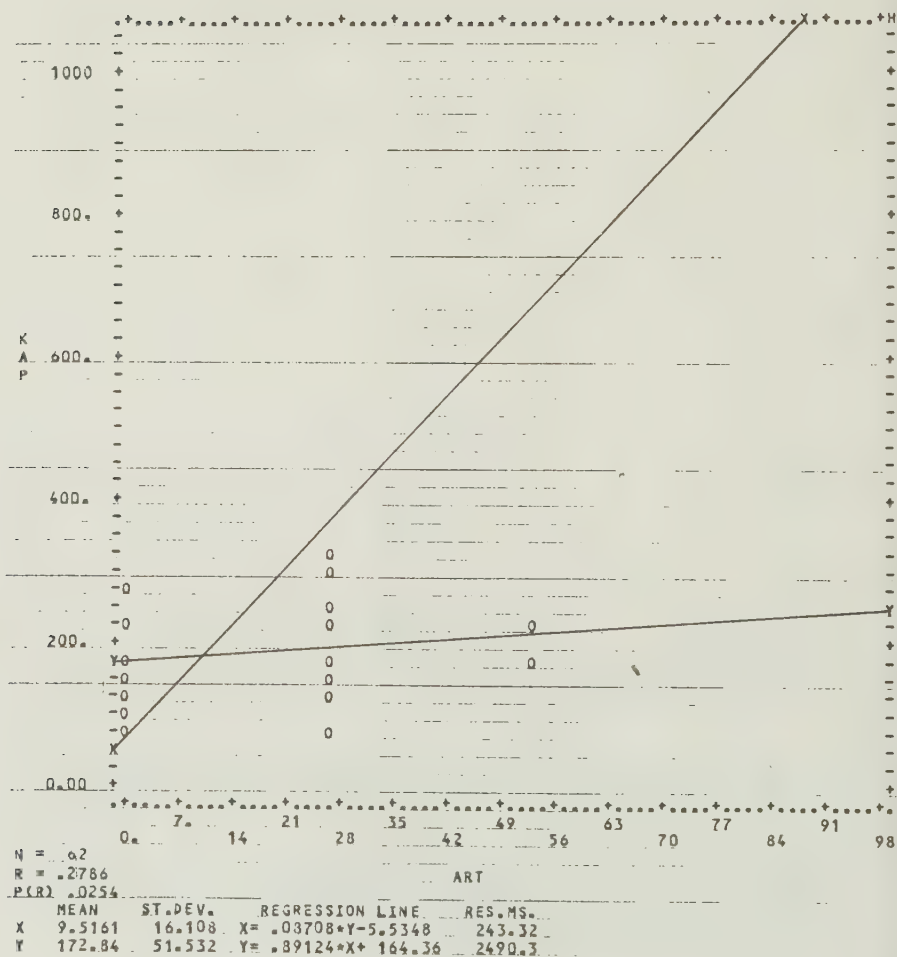
FET

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	53.468	18.631	$X = -0.01995 \cdot Y + 83.365$	322.75
Y	1498.9	272.95	$Y = -4.2812 \cdot X + 1727.9$	69277.

Korrelation Anzahl der Arterien - Anzahl der Sinus
(Abb. 14)



Korrelation Anzahl der Arterien - Anzahl der Kapillaren
(Abb. 15).



9.2. Osteoporose im jüngeren Lebensalter

Um den Einfluß des Lebensalters auf die Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes zu relativieren, wurden aus den 246 Fällen mit gegenüber der Markatrophie dominierender Osteoporose (genaue Definition s. S. 136) 30 Patienten (15 Männer und 15 Frauen) ausgewählt, die alle jünger als 50 Jahre waren.

In Tabelle 133 werden die unklassifizierten Merkmale der 30 Fälle den Mittelwerten des Restkollektivs (n = 425) gegenübergestellt:

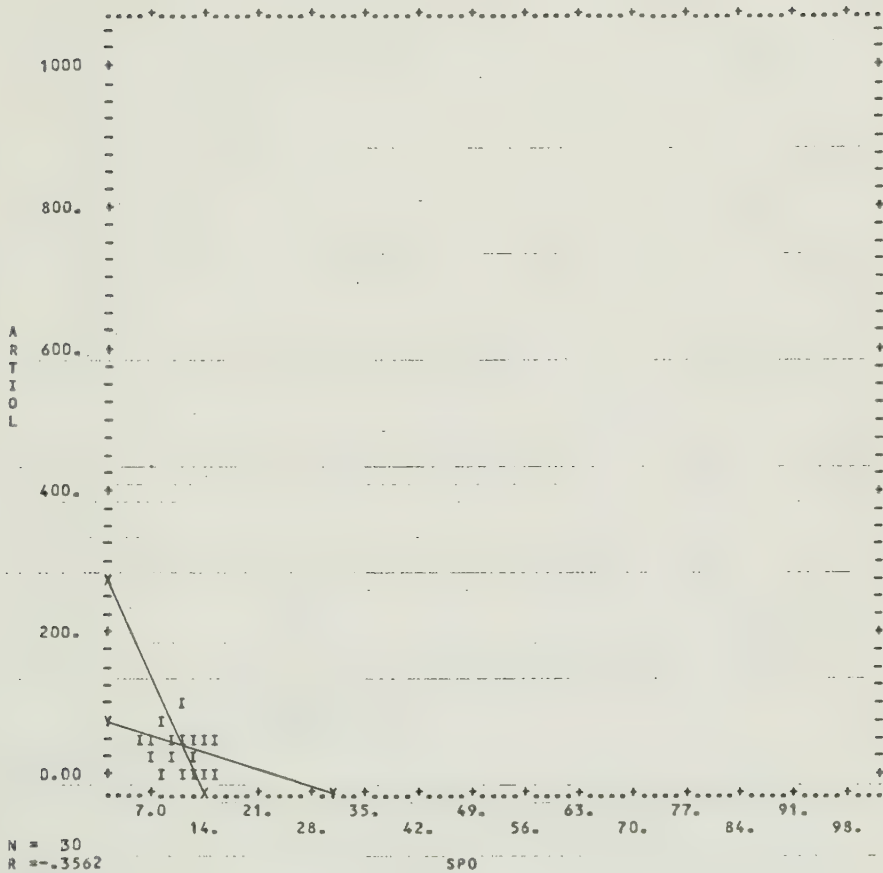
	Osteoporose- Gruppe unter 50 (n = 30)	Restkollektiv (n = 425)
Klinische Merkmale		
Alter	45 Jahre	58 Jahre
Hb	13,6 g/dl	12,4 g/dl
Leukozyten	6800/ μ l	6030/ μ l
Thrombozyten	238 000/ μ l	187 000/ μ l
Histolog. Merkmale (Morphometrie/Vol. %)		
Spongiosa	11,0	12,5
Zellmark	28,5	25,3
Fettmark	52,5	53,3
Osteoid	1,2	1,3
Sinus	2,8	2,9
Ödem	4,0	4,7

Gefäßanzahl/100 mm ²	(n = 30)	(n = 70)
Arterien	9	9
Arteriolen	45	48
Kapillaren	178	174
Sinus	1452	1504
OB-Index	21	21
OK-Index	11	11

Es fanden sich im statistischen Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die folgenden Abbildungen (16 - 18) zeigen die für die 30 Fälle ermittelten signifikanten Korrelationen zwischen Spongiosa, Fettmark und Anzahl der Blutgefäße:

Korrelation Spongiosa-Volumen - Arteriolen (Abb. 16)



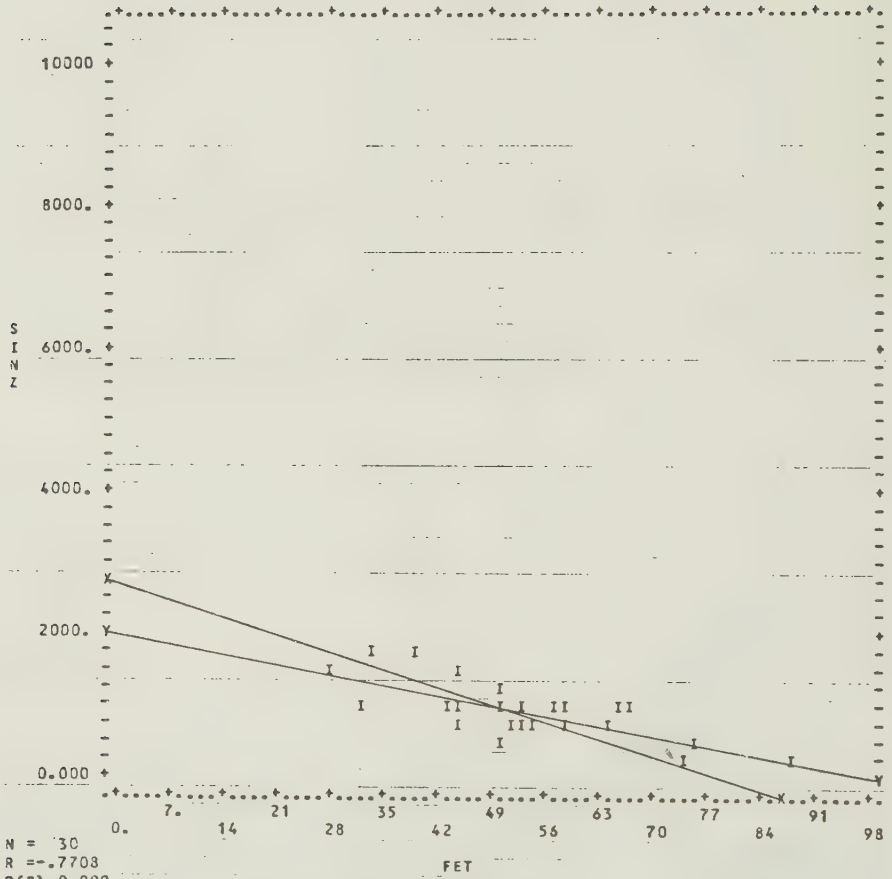
N = 30

R = -.3562

P(R) .0448

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	11.033	2.7099	$X = -.03952 \cdot Y + 12.484$	6.6409
Y	36.700	24.423	$Y = -3.2104 \cdot X + 72.121$	539.41

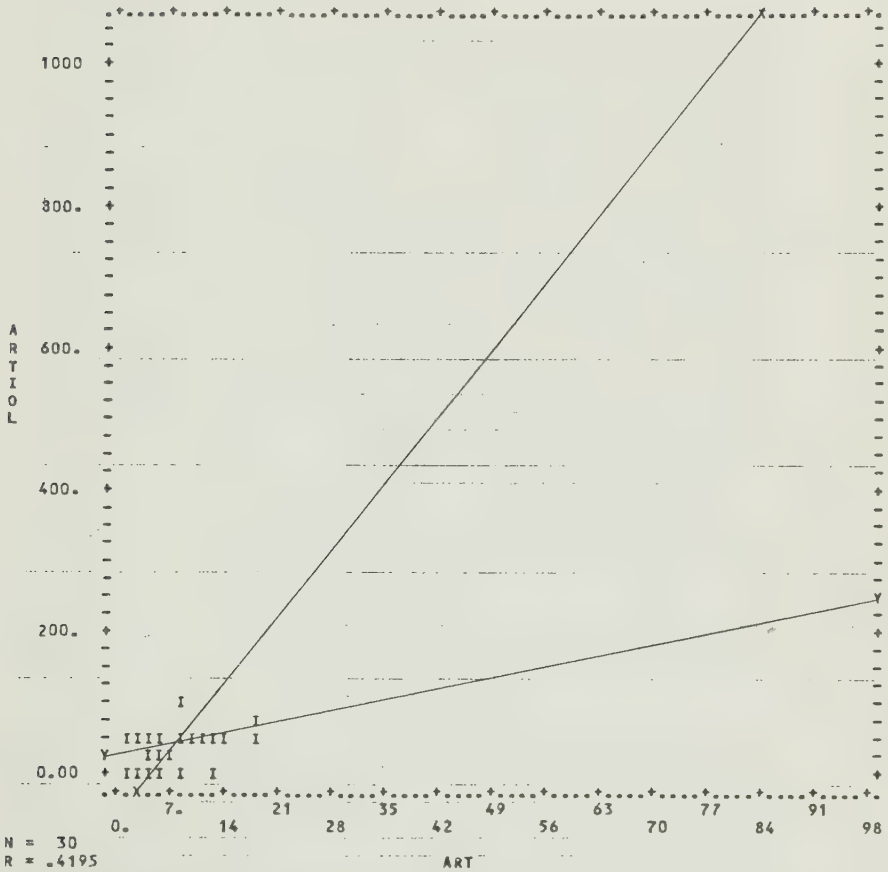
Korrelation Fettmark - Sinus (Abb. 17)



N = 30
R = -.7708
P(R) 0.000

	MEAN	ST. DEV.	REGRESSION LINE	RES. MS.
X	52.533	13.117	$X = -.02901 * Y + 79.808$	72.336
Y	940.13	348.43	$Y = -20.477 * X + 2015.8$	51056.

Korrelation Arterien - Arteriolen (Abb. 18)



N = 30

R = -.4195

P(R) = .0161

	MEAN	ST.DEV.	REGRESSION LINE	RES.MS.
X	17.3667	4.3190	$X = .07419 \cdot Y + 4.6440$	15.920
Y	36.700	24.423	$Y = 2.3722 \cdot X + 19.224$	509.07

9.3. Zusammenfassung

Das untersuchte Patientengut ist in sich geschlossen und homogen.

Eine aufgrund der großen Anzahl von Osteoporose-Fällen mit deutlicher Markatrophie mögliche Vorselektion und Ergebnisverfälschung läßt sich statistisch ausschließen.

Die Einteilung der 246 Fälle, in denen Osteoporose klinisch und histologisch gegenüber der Markatrophie im Vordergrund stand, in Untergruppen brachte ebensowenig neue Erkenntnisse wie die gesonderte Untersuchung von 30 Fällen im jüngeren Lebensalter.

Die in Kapitel 8 ermittelten engen Beziehungen zwischen Spongiosavolumenabnahme und Fettmarkvolumenzunahme einerseits und dem Schwund an Sinus und Arteriolen andererseits konnten bestätigt werden.

E. Diskussion

1. Kritik der Untersuchungen

Für alle Patienten wurden zur Vervollständigung der klinischen Daten aus den behandelnden Krankenhäusern die abschließenden Arztbriefe angefordert.

Obwohl die Antwortquote weit über 80 % lag, verblieb eine Minderzahl von Fällen, in denen nicht alle klinischen und biochemischen Parameter ermittelt werden konnten, wodurch die Fallzahlen in der klinischen Auswertung teilweise um bis zu 15 % reduziert wurden.

Daraus resultiert jedoch aufgrund des umfangreichen Gesamtkollektivs von 455 Patienten keine nennenswerte Minderung der statistischen Aussagekraft.

Lediglich den Verlaufsbeobachtungen kommt wegen der niedrigen Fallzahl von 18 eine geringere Bedeutung zu.

Zu berücksichtigen ist auch, daß einige Beurteilungspunkte im klinischen Bereich auf den subjektiven Angaben verschiedener Ärzte und Patienten beruhen, was keine Beobachtungsgleichheit zuläßt. Dies gilt vor allem für die anamnestisch gewonnenen Informationen und die nicht klar definierte Beschreibung von Organvergrößerungen (Leber, Milz) durch unterschiedliche Ärzte.

Da ein Großteil der Patienten aus internistischer Behandlung überwiesen wurde, konnte das Krankheitsbild der Osteoporose auch hinter anderen Leiden zurücktreten. Primäre Beachtung fand die Osteoporose gewöhnlich erst nach Auftreten schwerer klinischer und radiologischer Symptome.

Nur in wenigen Fällen konnte nicht geklärt werden, in

welchem zeitlichen Abstand von der Biopsie die klinischen Daten erhoben wurden. In der Mehrzahl der Fälle ließ sich die Aktualität der klinischen Daten sichern.

Die Vergleichbarkeit der histologischen Befunde war sehr gut infolge konstanter Bedingungen der histologischen Präparations- und Färbetechnik und der guten Reproduzierbarkeit der morphometrischen Methoden.

2. Diskussion der Ergebnisse

2.1. Die diagnostische Bedeutung der Beckenkammbiopsie bei Patienten mit Osteoporose

Bekanntlich erfaßt die normale Röntgentechnik am Skelett erst dann eine Osteoporose, wenn der Verlust an Knochen-substanz mehr als 30 % beträgt (3).

In solchen Fällen ist der radiologische Nachweis der Osteoporose - wenngleich auch relativ unspezifisch - die am wenigsten invasive diagnostische Methode (40, 62, 63, 70, 100, 111, 112, 128).

Unter diesen Umständen ist es nicht Überraschend, daß nur in 63,1 % unserer Osteopenie-Fälle die Diagnose "Osteoporose" bereits radiologisch-klinisch feststand.

Die Übereinstimmung zwischen ihr und der histologischen Diagnose "Osteopenie" geht jedoch aus der statistischen Korrelation zwischen dem Grad der Osteopenie und den klinischen und radiologischen Befunden hervor. Dafür, daß der histologische Befund der Osteopenie (von 18 % Spongiosa-Volumen abwärts) nichts anderes als Osteoporose bedeutet, gibt es nur indirekte Anhaltspunkte.

Dafür sprechen folgende Argumente:

Die starke Korrelation der radiologischen Osteoporose

mit dem Grad der Osteopenie zeigt sich darin, daß bei leichter Osteopenie 52,4 % der Fälle ohne auffälligen Röntgenbefund des Skeletts waren, während in Fällen mit schwerer Osteopenie nur 17,4 % der Röntgenbefunde unauffällig waren, in 67,4 % der Fälle lag eine röntgenologische Osteoporose vor, in 14,0 % fand man Spontanfrakturen.

Verlaufsbeobachtungen zeigen, daß Röntgenkontrollaufnahmen des Skeletts bei fortgeschrittener Osteopenie gleichfalls schwere Veränderungen aufweisen.

Mit dem Grad der Osteopenie korrelieren ebenfalls die subjektiven Beschwerden, wobei Knochenschmerzen im Vordergrund stehen, gefolgt von Spontanfrakturen: bei schwerer Osteopenie (0 - 9 Volumen-% Spongiosa) klagten 52,3 % der Patienten über Knochenschmerzen, 11,6 % über Spontanfrakturen, in Fällen mit leichter Osteopenie (15 - 18 Volumen-% Spongiosa) litten dagegen nur 24,6 % der Patienten an Knochenschmerzen und 6,3 % an Spontanfrakturen.

Es ist bemerkenswert, daß bei schwerer Osteopenie 36,1 % und bei leichter Osteopenie 67,4 % der Patienten klinisch vollkommen beschwerdefrei waren.

In diesen Fällen läßt sich nicht eindeutig klären, ob zur gesicherten Osteopenie überhaupt ein klinisches Korrelat besteht oder sich im Verlauf entwickelt. In diesem Zusammenhang wäre es interessant, festzustellen, ob die Osteopenie der klinischen Manifestation mit signifikanter Häufigkeit vorangeht.

Die geschilderten Ergebnisse berechtigen, in Übereinstimmung mit zahlreichen Autoren (5, 6, 7, 16, 24, 74, 79), zu der Annahme, daß die Beckenkammbiopsie eine zuverlässige, empfindliche und spezifische Methode zur Erkennung auch von frühen Formen der Osteoporose darstellt.

Der Vergleich mit anderen radiologischen Diagnoseverfahren, wie der Jones-Densitometrie, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Voraussetzung für zuverlässige histologische Ergebnisse ist eine Referenzfläche (Knochenmark mit trabekulärem Knochen) von mindestens 40 mm^2 (16, 24, 93).

Um die klinische Bedeutung dieser Feststellung genauer einzugrenzen, ist es nötig, die pathogenetische Einheitlichkeit der untersuchten Osteopenie-Fälle zu diskutieren.

2.2. Osteopenie - Identität innerhalb des Osteoporose-Syndroms

Nach der (oft nur vermuteten) Entstehung werden primäre und idiopathische von sekundären Osteoporosen unterschieden (81).

Die in der Literaturübersicht (s. Seite 5/6) beschriebenen wichtigsten Hauptformen der sekundären Osteoporose traten bei den 455 Osteopenie-Fällen dieser Studie mit folgender Häufigkeit auf:

Hepatopathien (7,2 %), Pankreas-Insuffizienz (5,0 %), gastrointestinale Erkrankungen mit möglicher Malabsorption (4,6 %), Nierenerkrankungen (1,8 %), Morbus Cushing (0,7 %). Eine Kortikoid-Therapie wurde in 10,6 % der Fälle durchgeführt, sie dauerte aber nur in einem Fall (0,2 %) länger als 4 Wochen.

Faßt man alle Fälle zusammen, lag in ca. 20 % eine Erkrankung vor, die eine Osteoporose zur Folge haben könnte, wenngleich diese Kausalität nicht in jedem Fall gesichert ist. Ebenso wenig ist gesichert, daß es sich bei den verbleibenden 80 % der Fälle tatsächlich ausschließlich um primäre bzw. idiopathische Osteoporosen handelte.

Demgegenüber ist festzustellen, daß sich das vorliegende Patientengut hinsichtlich der Häufigkeit primärer und sekundärer Osteoporosen nicht von den in der Literatur beschriebenen Osteoporose-Kollektiven unterscheidet (80, 81).

Auch die Alters- und Geschlechtsverteilung der 455 Osteopenie-Fälle entspricht den "normalen" Osteoporose-Kollektiven:

Die vorliegende Studie konnte bestätigen, daß Frauen in allen Altersgruppen häufiger an Osteopenie erkranken als Männer, wobei Frauen in der Altersgruppe über 40 Jahre zahlenmäßig am stärksten dominieren, während Männer in jüngeren Jahren anteilmäßig häufiger vertreten waren. Im höheren Lebensalter finden sich schwerere Osteopenien als in jüngeren Jahren, zwischen dem Grad der Osteopenie und dem Geschlecht besteht jedoch keine Beziehung.

Die von zahlreichen anderen Autoren beschriebene typische Osteoporose-Symptomatik (12, 39, 63, 78, 80, 125) mit Knochenschmerzen und Spontanfrakturen fand sich nur in 46,1 % der Osteopenie-Fälle, was nicht verwundert, da bekanntlich eine große Anzahl Osteoporosen klinisch inapparent verläuft (80).

Bemerkenswert ist neben dem Auftreten dieser charakteristischen Beschwerden, daß 36,4 % der Patienten über relativ unspezifische Symptome wie Schwächegefühl, Inappetenz, erhöhte Infektanfälligkeit und Fieberschübe klagten.

In 27,0 % der Fälle zeigte sich eine starke Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit als Ausdruck einer zunächst unklaren Entzündungsreaktion.

Die blutchemisch untersuchten Serumparameter lagen zu einem hohen Prozentsatz im Normbereich, eine Erkenntnis, die mit anderen Autoren übereinstimmt (25, 80, 128).

Lediglich die Erhöhung der alkalischen Phosphatase in einem Drittel der Fälle war auffällig und weist auf eine wenigstens teilweise erhöhte Umbaurate im Knochen hin, eine Hypercalcämie fand sich nur in 4,5 % der Fälle. Der auffälligste und häufigste klinische Begleitbefund der Osteopenie-Fälle war neben der typischen Osteoporose-Symptomatik eine Mono-, Bi- oder Panzytopenie des peripheren Blutbildes (41,0 %). Insbesondere Panzytopenien waren mit insgesamt 12,3 % häufig.

Da diese Häufigkeit von Zytopenien bei anderen klinischen Beobachtungen der Osteoporose nicht beschrieben wurde, könnte man folgern, daß die Gruppe mit Osteopenie und Markatrophie, selektiert nach dem Grad der Osteopenie, aufgrund der starken Korrelation von Markatrophie mit Blutzytopenien zahlenmäßig überrepräsentiert ist. In der Tat besteht eine enge Beziehung zwischen den Ausprägungsgraden von Markatrophie und Blut-Zytopenie: die schwersten atrophischen Veränderungen des Knochenmarks liegen bei Panzytopenie vor. In 82,3 % der Fälle mit peripherer Zytopenie fand sich eine partielle, subtotale oder totale Markatrophie, während in Fällen mit normalem Blutbild das Mark nur in 46,2 % eine atrophische Komponente aufwies.

Der Spongiosa-Volumenanteil korreliert nicht mit dem Ausprägungsgrad der Blut-Zytopenien, er liegt bei Panzytopenie sogar geringgradig höher als bei normalem Blutbild.

Zusammenfassend kann man feststellen: Trotz des Überzufällig häufigen gemeinsamen Auftretens von Osteopenie und Markatrophie wurde ein homogenes Patientengut untersucht, das in allen Fällen, unabhängig vom Vorliegen einer Markatrophie bzw. Blut-Zytopenie, eine pathogenetische Einheit darstellt.

2.3. Osteopenie - Rückschlüsse auf die Pathogenese aus dem Biopsiefund

Bisher gibt es keine Anhaltspunkte dafür, daß ätiologisch verschiedene Osteoporose-Gruppen, soweit sie auf generalisierte Störungen zurückgehen, sich in ihrer klinischen, radiologischen oder histologischen Erscheinung unterscheiden (80, 81).

Diese Tatsache läßt die Möglichkeit offen, daß die verschiedenen Ursachen einen oder mehrere pathogenetische Ansatzpunkte haben.

Zur Beantwortung der Frage nach den histologischen Ursachen der Osteopenie und ihrem Verlauf wurden die signifikanten Wechselbeziehungen zwischen Osteopenie, Markatrophie, Entzündungszellen, Marködem und Veränderungen am Gefäßsystem verglichen.

Eine der Kernfragen der vorliegenden Studie richtete sich nach dem von zahlreichen Autoren beschriebenen gemeinsamen Auftreten von Osteopenie und Markatrophie in der Beckenkammbiopsie (27, 32, 33, 42, 45, 54, 72, 73).

Im untersuchten Patientengut wurden 60,2 % der Fälle mit deutlicher Osteopenie von einer Atrophie des Knochenmarks begleitet. Diese Markatrophie war - eingeteilt nach dem Schweregrad des Zellmarkschwundes - zu 60,6 % partiell (11 - 30 Vol. % Zellmark), zu 28,1 % subtotal (4 - 10 Vol. % Zellmark) und zu 11,3 % total (0 - 3 Vol. % Zellmark).

Interessant ist die Tatsache, daß in Fällen mit Markatrophie die Verminderung des Zellmarks alle drei Reihen der Hämatopoiese gleichermaßen betrifft. Das geschwundene Zellmark wird ersetzt durch ein herdförmig oder diffus vermehrtes Fettgewebe.

Ferner zeigt die gesamte Hämatopoiese eine ausgeprägte

Reifungshemmung in Abhängigkeit von der Schwere der Markatrophie.

Eines der interessantesten Ergebnisse lieferte jedoch die Prüfung der Abhängigkeit der Markatrophie vom Ausprägungsgrad der Osteopenie.

Es zeigte sich, daß die Atrophie von Mark- und Knochenstrukturen keineswegs in jedem Schweregrad miteinander korrelieren:

Totale und subtotale Formen von Markatrophie traten bei schwerer Osteopenie häufiger auf (8,1 % bzw. 17,4 %) als bei mittelschwerer (7,4 % bzw. 17,4 %) und leichter Osteopenie (4,8 % bzw. 15,9 %). Partielle Markatrophien besitzen dagegen ihr Häufigkeitsmaximum bei den mittelschweren Osteopenie-Formen (39,3 %), während sie bei schwerer Osteopenie (32,2 %) etwas seltener sind als bei leichterer (36,5 %).

Umgekehrt zeigt die Rarefizierung der Spongiosa ihr Maximum in der Gruppe der partiellen Markatrophien, der Knochen ist geringgradiger rarefiziert in Fällen mit normalem Zellmark und in Fällen mit totaler bzw. subtotaler Markatrophie.

In Über der Hälfte der Osteopenie-Fälle liegen ein proteinreiches interstitielles Ödem und Entzündungszellen (Plasmazellen, Lymphozyten, Mastzellen) vor.

Beide Entzündungskomponenten korrelieren mit allen Schweregraden der Markatrophie, sie sind am stärksten ausgeprägt bei mittelschwerer Osteopenie.

Die Überprüfung der Korrelationen der mit 60 % häufigen Gefäßveränderungen mit dem Grad der Osteopenie zeigt, daß keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Arterien und Arteriolen bestehen; die arteriellen Kapillaren wiesen in den Gruppen der leichteren und mittelschweren Osteopenien häufiger (ca. 60 %) Wandverquellungen und Nekrosen

auf als bei schwerer Osteopenie (ca. 45 %). Sinusveränderungen wie Endotheldissoziation und Wandsklerose waren in der Gruppe der leichteren Osteopenien am häufigsten.

Die Gefäßveränderungen an Kapillaren und Sinus zeigen eine deutliche Korrelation mit dem Schweregrad der Markatrophie, Arterien und Arteriolen waren in allen Gruppen etwa gleichermaßen geschädigt.

Die zahlenmäßige Abnahme aller Knochenmarksgefäße zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Schweregrad der Osteopenie und der Markatrophie.

Läßt man die Gruppe der schweren Osteopenie (0 - 9 Vol. % Spongiosa) zunächst außer acht, handelt es sich bei Osteopenie um ein Krankheitsgeschehen, das in seinem Verlauf eine enge Beziehung zu Markatrophie, Marködem, Entzündungszellen und Veränderungen an Kapillaren und Sinus aufweist.

Wird bei längerer Krankheitsdauer das Stadium der schweren Osteopenie erreicht, beobachtet man deutlich seltener Odem, Entzündungszellen und Gefäßveränderungen; auch die begleitende Markatrophie ist weniger ausgeprägt.

Mit der schweren Form der Osteopenie scheint in den meisten Fällen ein Endzustand des Krankheitsbildes erreicht zu sein, in dem es zu einer allgemeinen Rückbildung entzündlicher Prozesse kommt, und in dem die Rarefizierung der Spongiosa nicht weiter fortschreitet.

Beobachtet man andererseits den Verlauf der Markatrophie, so ergibt sich folgendes Bild: die Vermehrung von Entzündungszellen, Marködem sowie die Veränderungen an Kapillaren und Sinus korrelieren mit jedem Ausprägungsgrad der Markatrophie.

Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Hämatopoiese ein wesentlich labileres, aber auch regenerationsfreudigeres

geres System darstellt - verglichen mit der Knochensubstanz.

Markatrophien zeichnen sich häufig durch einen foudroyanten Verlauf aus, unter Bestehenbleiben der beschriebenen Entzündungszeichen und Gefäßveränderungen, auch wenn bereits ein schweres Endstadium erreicht ist.

Spekulative Schlußfolgerungen:

Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß den von Beginn an bestehenden fibrotisch-sklerosierenden Veränderungen an arteriellen Kapillaren und Sinus eine entscheidende Bedeutung bei der Pathogenese der Osteopenie und Markatrophie zukommt.

Die strukturellen Veränderungen bewirken, gemeinsam mit der zahlenmäßigen Abnahme der Gefäße, eine mikrozirkulatorische Störung unter dem Bild einer eingeschränkten Durchblutungsgröße.

Die Ausprägung des proteinreichen interstitiellen Ödems spricht für eine Kapillarschädigung, die zu einem Flüssigkeitsübertritt ins Markgewebe führt.

Möglicherweise führt die gestörte Mikrozirkulation zu einem Sauerstoffmangel, der zunächst alle Strukturen, Zellmark und Spongiosa, gleichermaßen schädigt: Frühere Arbeiten haben gezeigt, daß Sauerstoffmangel die Aufbauleistung der Osteoblasten vermindert (127), die knochenabbauenden Osteoklasten könnten einen leichten Aktivitätsvorsprung erlangen, der, begünstigt durch hormonelle Faktoren einen wenig dramatischen, aber kontinuierlichen Schwund des Knochens nach sich ziehen könnte. Diese langsam verlaufende Rarefizierung der Spongiosa-Bälkchen zeigt im histologischen Schnitt zunächst ein filigranartig-gleichmäßiges, mit fortschreitendem Krankheitsverlauf ein inselartig-ungleichmäßiges Bild.

Gleichzeitig könnte der bestehende Sauerstoffmangel unter Schädigung des Stammzell-pools (45) die Erythro-, Granulo- und Megakaryozytopoiese und deren Reifung bremsen, woraus die im peripheren Blutbild in Osteopenie-Fällen so häufig beobachtete Mono-, Bi- oder Panzytopenie resultiert.

Die Abnahme von Spongiosa und Zellmark wird ferner begleitet von einer allgemeinen Entzündungsreaktion des Markorgans mit vorwiegend perikapillär lokalisierter Plasmamo-, Masto- und Lymphozytose und vermehrtem Auftreten von Makrophagen.

Mit Fortschreiten dieses entzündlichen Krankheitsgeschehens scheinen die Alterationen der einzelnen Markstrukturen parallel zu verlaufen, was sich in der Korrelation von Markatrophy mit leichter und mittelschwerer Osteopenie äußert, während im weiteren Verlauf Mark und Knochen offenbar ein getrenntes Schicksal nehmen.

Dabei bleibt ungeklärt, welche Faktoren - anlagebedingt oder exogen - entweder Spongiosa oder Zellmark zum schwächeren Glied in der Kette werden lassen.

Vielleicht schafft das (altersgemäß) reduzierte mikro- zirkulatorische Potential im Laufe der Zeit eine verschärfte nutritive Konkurrenzsituation, in der schließlich eine der beiden Komponenten das Übergewicht behält.

F. Zusammenfassung

Um die Frage nach der Beziehung von Osteopenie in der Beckenkammbiopsie zu Markatrophie, Mikrozirkulation und Osteoporose beantworten zu können, wurden in der vorliegenden Studie an 455 Patienten mit deutlicher Osteopenie 43 klinische und 42 histologische Merkmale untersucht.

Die Auswertung dieses umfangreichen Datenmaterials lieferte folgende Ergebnisse:

1. Deutliche Osteopenie wird in Über 60 % der Fälle von einer markatrophischen Komponente begleitet
2. Die begleitende Markatrophie korreliert mit allen Graden von Osteopenie, vor allem mit leichter und mittelschwerer Form
3. Deutliche Osteopenie geht in Über einem Drittel der Fälle mit einer ausgeprägten Plasm-, Masto- und Lymphozytose einher
4. In Über 70 % der Fälle mit deutlicher Osteopenie liegt ein interstitielles Ödem vor
5. In Über 60 % der Fälle mit deutlicher Osteopenie beobachtet man fibrotisch-sklerosierende Gefäßveränderungen, insbesondere an arteriellen Kapillaren und Sinus
6. Der gemeinsame Schwund von Spongiosa und Zellmark wird durch eine reaktive Fettgewebsvermehrung ausgeglichen.

Die Einteilung in Gruppen erlaubt eine Beurteilung des Krankheitsverlaufs der Osteopenie und unterstreicht die Annahme anderer Autoren, bei Osteopenie handele es sich

um eine Erkrankung, bei deren Pathogenese vaskuläre und entzündliche Knochenmarksprozesse von Bedeutung sind.

Es konnte nicht eindeutig geklärt werden, welche Krankheitskomponente in Fällen mit Osteopenie und Markatrophy zuerst zur Ausprägung kommt, und unter welchen Bedingungen im weiteren Verlauf eine der beiden Komponenten dominiert.

Darüber hinaus bestätigte sich in dieser Arbeit die klinische Bedeutung der Beckenkammbiopsie bei Frühdiagnose, Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle der Osteoporose.

Bei der Therapie der Osteoporose sollte bedacht werden, daß, aufgrund ihrer möglichen vaskulären Pathogenese, der Vermeidung von Risikofaktoren der Arterioskleroseentstehung und der medikamentösen Verbesserung der Mikrozirkulation eine prophylaktische Bedeutung zukommen könnte.

G. Literaturverzeichnis

1. ALBRIGHT, F., Bloomberg, E., Smith, P.H.: Trans. Ass. Amer. Physicians 55, 298 - 305 (1940)
2. ALBRIGHT, F., Reifstein, E.C.: The parathyreoid glands and metabolic bone diseases, Baltimore: William and Wilkins (1948)
3. BABAIANTZ, L.: Les ostéopathies atrophiques, J. Radiol. Electrol. 29, 333 - 362 (1948)
4. BARNETT, H.E., Nordin, B.E.C.: The radiological diagnosis of osteoporosis. Clin. Radiol. 11, 166 - 174 (1960)
5. BARTELHEIMER, H.: Die klinische Bedeutung der Knochenbiopsie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 47, 129 - 137 (1963)
6. BARTELHEIMER, H., Schmitt-Rohde, J.M.: Die Biopsie des Knochens als differentialdiagnostische klinische Methode. Klin. Wschr. 35, 429 - 440 (1957)
7. BARTL, R., Burkhardt, R., Vondracek, H., Sommerfeld, W., Hagemeister, E.: Rationelle Beckenkammbiopsie. Klin. Wschr. 56, 545 - 550 (1980)
8. BASSET, C.A.L.: Environmental and cellular factors regulating osteogenesis. In: Bone biodynamics, H. Frost, Ed., Boston (1966)
9. BAUER, G.H.C., Carlson, A., Lindquist, B.: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. III, 25, Fellingner, K., Vetter, H., Hrsg., München (1958)
10. BLOEDET, O.L.M., van der Sluys Veer, J.: The interpretation of laboratory test in bone disease. Clin. endocr. Metab. 1, 217 - 237 (1972)

11. BOUKHRIS, R., Becker, K.L.: Calcification of the aorta and osteoporosis, J. Amer. med. Ass. 219, 1307 (1972)
12. BOUKHRIS, R., Becker, K.L.: The interrelationship between vertebral fractures and osteoporosis. Clin. Orthop. 90, 209 - 216 (1973)
13. BRANEMARK, P.I.: Experimental investigation of microcirculation in bone marrow. Angiology 12, 293 - 306 (1961)
14. BURKHARDT, R.: Kreislaufprobleme des menschlichen Knochenmarks. Blut VIII, 67 - 86 (1962)
15. BURKHARDT, R.: Die klinische Histologie der normalen und pathologischen Erythropoiese im menschlichen Knochenmark. Folia haematologica, Neue Folge 9, 3/4 (1964)
16. BURKHARDT, R.: Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks. Blut XIII, 337 - 357 (1966)
17. BURKHARDT, R.: Zytologie und Histologie des menschlichen Knochenmarks. Das Knochenmark, Betke, K. und Torberg, B., Hrsg., Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 4, 11 - 29, J.F. Lehmanns Verlag München (1967)
18. BURKHARDT, R.: Histomorphometrische Untersuchungen über die Rolle des Knochenmarks bei rheumatischen Krankheiten. Z. exper. Med. 143, 1 (1967)
19. BURKHARDT, R., Gabel, P.: Die Mikrozirkulation im Wirbelkörper des Hundes. Exper. Untersuchungen. Z. ges. exper. Med. 145, 80 - 98 (1968)
20. BURKHARDT, R., Gabel, P., Stich, W.: Serienschnittmodell des menschlichen Knochenmarkes, Knochen und Gefäße. Blut XVIII, 339 - 343 (1969)

21. BURKHARDT, R., Demmler, K.: Altersveränderungen von Knochenmark und Knochen. Z. für Gerontologie 5, 263 - 276 (1969)
22. BURKHARDT, R.: Altersveränderungen des Knochenmarkes, Alter und Blutgerinnung. XIII. Hamburger Symposion Über Blutgerinnung (1970)
23. BURKHARDT, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Berlin - Heidelberg - New York: Springer (1970)
24. BURKHARDT, R., Beil, E.: Die diagnostische Aussage der Myelotomie. Klin. Wschr. 49, 422 - 426 (1971)
25. BURKHARDT, R.: Diagnose und Therapie der Osteoporose. Münch. Med. Wschr. 43, 1915 - 1923 (1973)
26. BURKHARDT, R.: Knochenmarks-Insuffizienz: Diagnose, Therapiewoche 24, 46, 5346 (1974)
27. BURKHARDT, R.: Wechselwirkungen zwischen Knochenmark und Knochen (Referat). Verh. Dtsch. Ges. Path. 58, 205 - 218 (1974)
28. BURKHARDT, R.: Die Histomorphologie der Knochenmarksinsuffizienz. Knochenmarksinsuffizienz, Berichtsband des Deutsch-Österreichischen Kongresses für Hämatologie, Wien (1974)
29. BURKHARDT, R.: Erkrankungen des Knochens. Ärztliche Praxis XXVIII, Jg. Nr. 53, 2209 - 2212 (1976)
30. BURKHARDT, R.: Knochenveränderungen bei Erkrankungen des Knochenmarks, Verh. Dtsch. Ges. für Innere Med. 85, 323 - 341 (1979)
31. BURKHARDT, R.: "Welche Therapie empfehlen Sie bei Patientinnen mit seniler Osteoporose? " Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel, 76 - 77, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1980)

32. BURKHARDT, R., Bartl, R., Demmler, K., Kettner, G.: Zwölf histobiologische Thesen zur Pathogenese der primären und sekundären Osteoporose. Klin. Wschr. 59, 5 - 18 (1981)
33. BURKHARDT, R.: Myelogene Osteopathien, Therapiewoche 33, 5794 - 5806 (1983)
34. CAMERON, J.R., Sørensen, J.: Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. Science 142, 230 - 232 (1963)
35. CRETIN, A.: The bone-muscle symbiosis. Rev. Chir. orthop. 47, 13 (1961)
36. CULT, I.D., Iger, M.: An attempt to stimulate bone growth by creating a venous stenosis. Angiology 14, 584 (1963)
37. CUDKOWICZ, G., Bennet, M., Shearer, G. M.: Pluripotential stem cell function of mouse marrow lymphocyte. Science 144, 866 (1964)
38. CUNNING, J.D., Nutt, M.E.: Bone marrow blood flow and cardiac output in the rabbit. J. Physiol. (London), 162, 30 (1962)
39. CYRAN, W.: Die Osteoporose. Schwarzenberg-Verlag, München (1975)
40. DAMBACHER, M.A., Haas, H.G.: Diagnostisches Vorgehen bei Osteopathien in Praxis und Klinik. Internist (Berlin) 16, 341 - 344 (1975)
41. DELLING, G.: Altersabhängige Skelettveränderungen. Histomorphometrische Untersuchungen an der menschlichen Beckenkammspongiosa. Klin. Wschr. 52, 318 - 325 (1974)
42. DEMMLER, K.: Knochenmarksbefunde bei Osteoporosen. Verh. dtsh. Ges. Path. 58, 378 - 381 (1974)

43. DEMMLER, K.: Pathogenetische Faktoren bei Osteoporose, Fortschritte der Medizin, 93. Jg., Nr. 1, S. 23 (1975)
44. DEMMLER, K., Burkhardt, R.: Gefäßveränderungen im Knochenmark bei Bluterkrankungen. Med. Klinik 75, 328 - 329 (1980)
45. DEMMLER, K., Otte, P., Bartl, R., Burkhardt, R., Frisch, A., Jahn, A.: Osteopenie, Markatrophy und Kapillarversorgung. Vergleichende Untersuchungen am menschlichen Beckenkamm und 1. Lendenwirbelkörper. Z. Orthop. 121, 223 - 336 (1983)
46. DENNERT, R., Münzenberg, K.J.: Zur röntgenologischen Unterscheidung zwischen pathologischer Osteoporose und altersbedingtem Knochenabbau. Z. Orthop. 113, 1079 - 1081 (1975)
47. DOAN, C.A.: Contr. to Embryology 14, 29 - 46 (1922)
48. DOAN, C.A., Cunningham, R.S., Sabin, F.R.: Contr. to Embryology 16, 83 - 163 (1929)
49. DOYLE, F.: Involutional osteoporosis. Clin. endocr. Metab. 1, 143 - 167 (1972)
50. DUNHILL, M.S., Anderson, J.A., Whitehead, R.: Quantitative histological studies on age changes in bone. J. Path. Bakt. 94, 275 - 291 (1967)
51. EGER, W., Gerner, H.I., Kämmerer, H.: Bau und Dichte der menschlichen Spongiosa in Rippe, Wirbel und Becken als Ausdruck der statischen Funktion. Arch. orthop. Unfallchir. 62, 97 (1967)
52. EICHLER, J.: Osteoporose bei Inaktivität. Z. Rheumaforschung 31, 367 - 387 (1972)
53. FLIEDNER, T.M.: Fed. Proceedings 17, 47 (1958)

54. FRAME, B., Nixon, R.K.: Bone marrow factors in osteoporosis. In: Osteoporosis, Barzel, U.S., Ed., S. 238 - 250. Grune and Stratton, New York, (1970)
55. FRICKE, M., Krokowski, E.: Osteoporose - Folge einer verminderten Knochendurchblutung. Z. Orthop. 113, 1043 - 1050 (1975)
56. FROST, H.M.: Dynamics of bone remodelling. In: Frost, H.M., H. Ford Hospital, Intern. Symp., Little Brown & Co, Boston (1964)
57. FROST, H.M., Villanueva, A.R., Ramser, J.R., Ilnicki, L.: Knochenbiodynamik bei 39 Osteoporose-Fällen, gemessen durch Tetracyclinmarkierung. Internist (Berlin) 7, 572 - 578 (1966)
58. HAUSS, W.H.: Changes in metabolism of connective tissue associated with ageing and arterio- or arteriosclerosis. J. Artheroscler. Res. 2, 50 (1962)
59. HATTNER, R.S., McMillan, D.E.: Influence of weightlessness upon the skeleton. Aerospace Med. 39, 849 (1968)
60. HEANEY, R.P.: Pathophysiology of osteoporosis: Implications for treatment. Texas Med. 70, 37 - 45 (1974)
61. HENNING, A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss Werkzeitschrift 6, 78 - 87 (1958)
62. HEUCK, F.: Die radiologische Erfassung des Mineralgehalts des Knochens. In: Handbuch der Med. Radiologie, Bd. IV, Teil 1, Diethelm, L., Hrsg., Berlin - Heidelberg - New York, Springer (1970)
63. JESSERER, H.: Osteoporose. Wesen, Erkennung, Beurteilung und Behandlung. Berlin, Blaschke 1963

64. JOHNSON, L.C.: Circulatory disturbances of bone.
Presented to Philadelphia Roentgen Ray Soc. (1960)
65. JOWSEY, J., Kelly, P.J., Riggs, B.L., e.a.: Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bone. J. Bone Jt Surg. 47 A, 785 - 872 (1965)
66. KELLY, M.: Bone matrix and osteoporosis. Lancet 2, 1125 - 1126 (1959)
67. KNESE, K.H.: Die Ultrastruktur des Knochengewebes. Dtsch. Med. Wschr. 1640 (1959)
68. KNESE, K.H.: Zytologische Aspekte der Knochenneubildung. Internist 7, 581 - 591 (1966)
69. KROKOWSKI, E.: Frühdiagnose und Verlauf der Osteoporose. Münch. Med. Wschr. 109, 1981 (1967)
70. KROKOWSKI, E.: Röntgenologische Diagnose der Osteoporose. Diagnostik 2, 239 - 242 (1969)
71. KROKOWSKI, E.: Kritische Bemerkungen zur Genese der Osteoporose. Klin. Wschr. 49, 1109 (1971)
72. KROKOWSKI, E., e.a.: Osteoporose - mehr als eine Knochenkrankheit. Med. Klinik 70, 822 - 829 (1975)
73. KROKOWSKI, E., e.a.: Die Entwicklung der Osteoporose. Ein neues Konzept. Med. Welt 29 (38), 1483 - 1490 (1983)
74. KRUSE, H.P.: Histologie der Osteoporose. Verh. Dtsch. Orthop. Traumatol. Ges., 57. Kgr., S. 226 - 230, Stuttgart, Enke (1971)
75. KRUSE, H.P., Kuhlencordt, F., Wernecke, U.: Die Bedeutung der Mastzellen im Knochenmark bei der Osteoporose. Dtsch. Med. Wschr. 98, 2388 - 2391 (1973)

76. KRUSE, H.P.: Die primäre Osteoporose und ihre Pathogenese. Berlin - Heidelberg - New York, Springer (1978)
77. KUBANEK, B., e.a.: Regulationsmechanismen der Hämatopoiese bei Knochenmarksinsuffizienz. Haematol. Bluttransfusion 16, 76 - 95 (1975)
78. KUHLENCORDT, F.: Pathogenese und Therapie der Osteoporose. Internist (Berlin) 7, 552 - 558 (1966)
79. KUHLENCORDT, F., Kruse, H.P., Lonzano-Tonkin, C., e.a.: Vergleichende röntgenologische und morphologische Untersuchungen bei der Osteoporose. Klin. Wschr. 45, 1020 - 1023 (1967)
80. KUHLENCORDT, F., Kruse, H.P.: Osteoporose. In: Kuhlencordt, F., Schwiegk, H., Hrsg.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, Teil 1 B, S. 1317 - 1475. Berlin - Heidelberg - New York, Springer (1980)
81. KUPRIJANOW, W.W., Gontschar-Zaikina, N.G.: Pränatale Differenzierung der Gefäße der mikrozirkulatorischen Bahn in einigen Knochen des Menschen. Verh. Anat. Ges. 72, 365 - 366 (1978)
82. LAFFERTY, F.W., Spencer, G.E., Pearson, O.H.: Effects of androgens, estrogens and high calcium intakes on bone formation and resorption in osteoporosis. Amer. J. Med. 36, 514 - 528 (1964)
83. LAUFFENBURGER, T., Olah, A.J., Dambacher, M.A., e.a.: Bone remodelling on calcium metabolism: a correlated histomorphometric, calcium kinetic, and biochemical study in patients with osteoporosis and Paget's disease. Metabolism (Baltimore) 26, 589 (1977)
84. LITTLE, K.: Bone resorption and osteoporosis. The Lancet 2, 752 - 756 (1963)

85. LINKE, H.: Die Osteoporose bei arteriellen Durchblutungsstörungen im Gliedmaßenbereich. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 71, 883 (1965)
86. MAKEI, Z., Rumplik, A.: Knochenveränderungen bei chronischer Arterienobliteration der unteren Gliedmaßen. Z. ges. inn. Med. 18, 355 (1962)
87. MARKOFF, N.: Die myelogene Osteopathie. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkunde 61, 132 (1942)
88. MARNEFFE, DE, R.: Recherches morphologiques et expérimentales sur la vascularisation osseuse. Acta chir. belg. 50, 568 (1951)
89. MATHIES, H.: Programmierte Diagnostik rheumatischer Erkrankungen für die Praxis. Münch. Med. Wschr. 119, 747 - 760 (1977)
90. McINNIS, J.C., e.a.: The relationship of bone blood flow, bone tracer deposition and endosteal new bone formation. J. Lab. Clin. Med. 96 (3), 511 - 522 (1980)
91. MEYER, K.: Struktur und Biologie der Polysaccharid-sulfate im Bindegewebe. In: Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes, S. 12, Stuttgart (1960)
92. MEEMA, W.A.: Cortical bone atrophy and osteoporosis as a manifestation of ageing. Amer. J. Roentgenol. 89, 1287 - 1295 (1963)
93. MERZ, W.A.: Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen-Volumen-Relationen im Knochengewebe. Mikroskopie 22, 132 - 142 (1967)
94. MERZ, W.A., Schenk, R.K.: Quantitative structural analysis of human cancellous bone. Acta anat. (Basel) 75, 54 - 66 (1970 a)

95. MERZ, W.A., Schenk, R.K.: A quantitative historical study on bone formation in human cancellous bone. *Acta anat. (Basel)* 76, 1 - 15 (1970 b)
96. MEUNIER, P., Courpron, P., Edouard, C., e.a.: Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative historical data. *Clin. endocr. Metab.* 2, 239 - 256 (1973)
97. MICHELSEN, K.: Haemodynamics of the bone marrow circulation. *Acta Physiol. Scand.* 73, 264 - 280 (1968)
98. MINOT, C.S.: *Manual of Human Embryology*, Vol. 2, Keibel and Mall, Philadelphia (1912)
99. MÜNZENBERG, K.J.: Ist ein Zusammenhang zwischen verminderter Knochendurchblutung und Osteoporose wahrscheinlich? *Z. Orthop.* 114 (3), 428 - 429 (1976)
100. MÜNZENBERG, K.J.: Diagnose und Differentialdiagnose der Alters-Osteoporose. *Dtsch. Med. Wschr.* 102, 871 - 874 (1977)
101. NEWTON-JOHN, H.F., Morgan, D.B.: The loss of bone with age, osteoporosis and fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 71, 229 - 252 (1970)
102. NICHOLS, G., Flanagan, B.: Osteoporosis - a disorder of bone cell metabolism. *Fed. Proceedings* 25, 922 - 927 (1966)
103. NORDIN, B.E.C.: International patterns of osteoporosis. *Clin. Orthop.* 45, 17 - 30 (1966)
104. NORDIN, B.E.C., McGregor, J., Smith, D.A.: The incidence of osteoporosis in normal women: its relation to age and the menopause. *Quart. J. Med. (N.S.)* 35, 24 - 38 (1966)

105. NORDIN, B.E.C.: Osteoporosis and calcium deficiency.
In: Rodahl, Nicholson, Brown: Bone as a tissue.
Proc. Conf. Lankan Hospital 1958, McGraw-Hill
Book Co, Boston (1960)
106. OLAH, A.J.: Histomorphometrie des Knochens. Verh.
Dtsch. Ges. Path. 58, 104 - 113 (1974)
107. OLAH, A.J.: Aussagemöglichkeiten der histologischen
Knochenmorphometrie. Internist (Berlin) 16, 345 -
352 (1975)
108. OWEN, M.: Histogenesis of bone cells. Calcif. Tissue
Res. 25, 205 - 207 (1978)
109. PODRUSCHNJAK, E.P., e.a.: Knochengewebe bei Osteo-
porose im Alter. Z. Alternsforschung 30 (2), 169 -
172 (1975)
110. POMMER, G.: Bemerkungen zu den Lehren vom Knochen-
schwund. Arch. micr. anat. 102, 324 (1924)
111. REUTTER, F.W.: Diagnose und Therapie der Osteoporose.
Münch. Med. Wschr. 116, 2217 - 2222 (1974)
112. RINGE, J.U.: Diagnose und Therapie der Osteoporose.
Med. Klinik 76 (5), 129 - 134 (1981)
113. RÖHLICH, K.: Über die Beziehungen zwischen der Kno-
chensubstanz und der Blutbildung im Knochenmark.
Z. mikro-anat. Forschung, Leipzig 49, 425 (1941)
114. RUTISHAUSER, E., e.a.: Experimental studies on the
effect of ischemia on the bone and marrow. Virch.
Arch. Path. Anat. 333, 101 - 118 (1960)
115. SCHENK, R.K.: Zur histologischen Verarbeitung von
unentkalktem Knochen. Acta anat. (Basel) 60, 3
(1965)

116. SCHENK, R.K.: Histologie und Morphometrie der Osteoporose. Dtsch. Med. Wschr. 93, 922 - 923 (1968)
117. SCHENK, R.K.: Endosteal formation surface estimated by historical technique in iliac bone. In: Proceedings of the first workshop on the bone morphometry. Jaworski, Z.F.G., Ed., Ottawa: University of Ottawa Press (1976)
118. SCHENK, R.K., Merz, W.A.: Histologisch-morphometrische Untersuchungen über Altersatrophie und senile Osteoporose in der Spongiosa des Beckenkammes. Dtsch. Med. Wschr. 94, 206 - 208 (1969)
119. SCHMIDT, U.J., e.a.: Über hormonelle Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Z. Alternsforschung 24, 133 - 141 (1971)
120. SCHOLVER, P.: Vascularisation osseuse et pseudo-kyste du poignet. Thèse de Genève 1953, Rev. Chir. Orthop. 39, 1 - 56 (1953)
121. SCHÜTTE, E.: Mineralisation des Knochens als Stoffwechselprozeß. Verh. Dtsch. Ges. Path. 47, 31 - 35 (1963)
122. SEMB, H.: Experimental disuse osteoporosis I u. II. Acta soc. med. Upsal 71, 83 - 107 (1966)
123. SEMB, H.: Effect of vasoactive drugs on the bone marrow blood flow. Acta Orthop. Scand. 42, 10 - 17 (1971)
124. SEMMLER, U.: Experimentelle Untersuchung zur Phagozytoseleistung der Sinuswandzellen im Knochenmark des Kaninchens nach temporärer absoluter Ischämie und Wiederdurchblutung. Dissertation 1977
125. SMITH, J.M., Khairi, M.R.A., Johnston, jr., C.C.: The loss of bone mineral with ageing and its re-

- lationship to risk of fracture. J. of clin. Invest. 56 (1), 311 - 318 (1975)
126. STOBBE, H., e.a.: Knochenmarksinsuffizienz. Z. Gesamte Inn. Med. 32 (17), 431 - 437 (1975)
 127. TRUETA, J.: The role of vessels in osteogenesis. J. Bone Surg. 45 B, 402 (1963)
 128. UEHLINGER, E.: Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose. In: Schweiz. Med. Jahrbuch, S. 39 - 48, Basel, Schwabe (1958)
 129. UEHLINGER, E.: Die Kinetik des Calciumstoffwechsels. Verh. Dtsch. Ges. Path. 47, 69 - 91 (1963)
 130. URIST, M.R.: Dynamic studies of metabolic bone disease, Pearson, D.H. and Joplin, G.F., Ed., Oxford, Blackwell (1964)
 131. VOSE, G.P., Stover, B.J., e.a.: Quantitative bone strength measurements in senile osteoporosis. J. Geront. 16, 120 - 124 (1961)
 132. WAGNER, H.: Präsenile Osteoporose, Physiologie des Knochenumbaus und Messung der Spongiosadichte. Thieme (1965)
 133. WALLER, H.D., e.a.: Enzymdefekte in Blutzellen bei Knochenmarksinsuffizienz. Klin. Wschr. 56 (10), 483 - 491 (1978)
 134. WEGMANN, A.: Die Alters- und Geschlechtsunterschiede des Knochenanbaus in Rippenkorkalisk und Beckenkamm-spongiosa. Acta anat. (Basel) 84, 572 - 583 (1973)
 135. ZIEGLER, R., Bellwinkel, S., Minne, H., Delling, G.: Studies on the interrelations between castration op. and bone atrophy following nerve transection in the rat - influences of treatment with fluoride and/or calcitonin. 9th Symp. Calcif. Tiss. res., Baden/Wien, S. 163 - 167 (1972)

Lebenslauf

Am 23. Februar 1960 wurde ich als Sohn des Bundesbahnnamtmanns Johann Schmidmeier und seiner Ehefrau Erna, geb. Schunk, in Regensburg geboren.

Von 1966 bis 1970 besuchte ich die Grundschule weichs in Regensburg. Anschließend trat ich in das Albrecht-Altdorfer Gymnasium in Regensburg ein, wo ich im Juni 1979 die Schulausbildung mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Seit 1. Juli 1979 bin ich als Sanitätsoffiziersanwärter Angehöriger der Bundeswehr.

Im Herbst 1979 begann ich an der Universität Regensburg das Studium der Humanmedizin.

Nach Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung im August 1981 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians Universität München, wo ich im August 1982 den 1. Teil und im März 1985 den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung ablegte.

Im April 1986 schloß ich mein Studium mit dem 3. Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Seit 1984 bin ich mit der Lehramtsanwärterin Ursula Schmidmeier, geb. Dietl, verheiratet.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und wertvollen Diskussionen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. R. Schlag für seine außerordentlich hilfreiche Unterstützung.

Besonders möchte ich auch meinen Eltern danken, die mir meine Ausbildung ermöglichten.

Meiner Ehefrau danke ich für ihre wertvolle und geduldige Hilfe bei der Erstellung der Skripten.



